

**HETEROCIKLUSOS VEGYÜLETEK SZINTÉZISE ÉS
KÉMIAI ÁTALAKÍTÁSAI**

Doktori értekezés

Lévai Albert

Debreceni Egyetem

Debrecen, 2000

Az értekezésem alapját képező kutatómunkámat a Debreceni Egyetem (korábban Kossuth Lajos Tudományegyetem) Szerves Kémiai Tanszékén végeztem. Köszönetet mondok Dr. Makleit Sándor és Dr. Antus Sándor egyetemi tanároknak, hogy tanszékvezetőként munkámat figyelemmel kísérték és önálló munkámhoz kedvező feltételeket biztosítottak.

Különös hálával tartozom néhai Bognár Rezső akadémikus egyetemi tanárnak, akinek irányításával kezdtem el szintetikus szerves kémiai kutatómunkámat. Őszinte hálával emlékezem meg néhai Günther Snatzke professzorról, egyetemünk tiszteletbeli doktoráról, akitől sztereokémiai ismereteim megalapozásához kaptam igen jelentős segítséget.

A kutatómunkámban való közreműködésért ezúton is köszönetet mondok a felsorolt publikációimban társszerzőként szereplő kollégáimnak. Közülük név szerint is szeretném kiemelni Dr. Tóth Gábor c. egyetemi tanárt (Budapesti Műszaki Egyetem), Dr. Waldemar Adam egyetemi tanárt (Würzburgi Egyetem) és Dr. Patonay Tamás egyetemi docentet (Debreceni Egyetem), akikkel jelenleg is igen intenzív kutatási együttműködést folytatok.

Tisztelettel és hálával mondok köszönetet Hajnal Sándorné és Nagy Károlyné vegyésztechnikusoknak, akik magas színvonalon végzett szakmai munkájukkal igazi segítőtársként és meghatározó módon járultak hozzá az értekezésemben összefoglalt kutatási eredmények eléréséhez. A mikroanalízisek és a különböző spektroszkópai mérések elvégzéséért köszönetet mondok tanszékünk, valamint számos egyéb intézmény, analitikai és spektroszkópai laboratóriumai munkatársainak.

Kutatómunkámat a Magyar Tudományos Akadémia, az Oktatási Minisztérium, az Országos Tudományos Kutatási Alap, az Országos Műszaki Fejlesztési Bizottság, az Alkaloida Vegyészeti Gyár (Tiszavasvári), a Deutsche Forschungsgemeinschaft, a Fonds der Chemischen Industrie, a Peroxid-Chemie GmbH (München) és az Európai Unió COST programja részesítette anyagi támogatásban, amelyért ezen a helyen is kifejezem köszönetemet.

Debrecen, 2000. február

Bevezetés

A Debreceni Egyetem (korábban Kossuth Lajos Tudományegyetem) Szerves Kémiai Tanszékének munkatársai mintegy ötven éve végeznek tudományos kutatómunkát a heterociklusos vegyületek területén. E vizsgálatok a „tisztá kémiai megismerésen” túl, gyakran kapcsolódtak gyógyszer vagy növényvédő szer kutatási célkitűzésekhez, és ezek a gyakorlati vonatkozások több esetben irányt is szabtak a további kutatómunkának.

Az értekezésemben ismertetett eredményeimhez vezető munkáimat igyekeztem úgy végezni, hogy lehetőleg mindig valamilyen aktuális probléma megoldásában vegyek részt, kihasználva hazai és nemzetközi kutatási együttműködési lehetőségeket is. Munkahelyem ipari kapcsolataira alapozva, több hazai – újabban külföldi is – gyógyszer- és vegyipari üzem kutató- és fejlesztő munkájában is közreműködtem. E több irányú tudományos érdeklődésem és tevékenységem keretében végeztem kutatómunkát a heterociklusos vegyületek egymástól viszonylag távoli területein, elsősorban azzal az alapvető célkitűzéssel, hogy növényvédő szer, illetve gyógyszeriparban is felhasználható, új heterociklusos vegyületeket állítsak elő. Ennek kapcsán igyekeztem új szintézismódszereket kidolgozni, egyes reakciók mechanizmusát és az előállított vegyületek sztereokémiai viszonyait tisztázni. A vázolt célkitűzésekkel végzett kutatómunkám jelentős mértékben segítette egyetemi oktatói feladataim végzését is, mert így a heterociklusos vegyületek különböző területeinek művelésébe vonhattam be egyetemi hallgatókat is. Az értekezésemben összefoglalt eredmények az alábbi célkitűzések alapján végzett kutatómunka során születtek.

1. A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékének egyik hagyományos és jelentős kutatási profilja – a Bognár Rezső akadémikus által elindított és jelenleg is intenzíven művelt – flavonoidok és rokon szerkezetű benzo-pirán típusú vegyületek szintézise és kémiai átalakításaik tanulmányozása. Az ezen a területen folyó kutatásokba egyetemi hallgatóként – izoflavonok körében végzett kísérletekkel – kapcsolódtam be. Az izoflavonok iránti érdeklődésem irányította figyelmemet az egyéb benzo-pirán és benzo-tiopirán típusú heterociklusos vegyületek vizsgálatára is. A doktori értekezésem alapját képező kutatómunka keretében célul tűztük ki az izoflavonok korábban nem, vagy csak alig vizsgált, néhány kémiai átalakításának, így például fenolos hidroxilcsoportok szelektív eltávolítása, a C-4 szénatomhoz kapcsolódó oxigénatom kénatomra történő kicserélése, illetve epoxidálásuk – enantioszelektív epoxidálásuk is – részletes tanulmányozását. 2,2-Dimetil-benzo-piránok

szintézisének és kémiai átalakításainak, beleértve optikailag aktív származékaik előállítására irányuló kísérleteket is, vizsgálatát. Az említett benzo-piránok körében előállított, optikailag aktív vegyületek sztereokémiai viszonyainak tisztázását, különös tekintettel a kiralitáscentrumok abszolút konfigurációjának meghatározását, röntgendiffrakciós analízis és cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópia kombinált alkalmazásával terveztük megoldani.

2. Részletesen tanulmányozni kívántuk exociklusos α,β -telítetlen ketonok kémiai átalakításaival nyerhető, különféle heteroatomokat tartalmazó és különböző gyűrű-tagszámú, heterociklusos vegyületek, úgymint pirazolinok, tiazinok, pirimidinek, benzodiazepinek és benzotiazepinek, szintézisét és a kapott vegyületek térszerkezetét. Különös hangsúlyt helyeztünk e telítetlen ketonok sztereoszelektív epoxidálásának megvalósítására, mert az így nyert epoxidok értékes intermedierek lehetnek számos, további kémiai átalakítás céljára, valamint heterociklusos vegyületek előállításához.

3. Az 1,4- és 1,5-benzoxazepinek körében tervezett vizsgálataink egyik része – 2,2-dimetil-benzoxazepinonok előállítása – szorosan kapcsolódik a 2,2-dimetil-benzo-piránok kémiai átalakításaihoz, hiszen kiindulási anyagul 2,2-dimetil-4-kromanonok használhatók. Eljárás kidolgozása a korábban ismeretlen típusú, optikailag aktív 1,5-benzoxazepinek előállítására. Az optikailag aktív benzoxazepinek körében korábban nem alkalmazott CD mérések használhatóságának vizsgálata e benzoxazepinek és optikailag aktív intermediereik kiralitáscentruma abszolút konfigurációjának meghatározásához.

4. Eljárás kidolgozása új, optikailag aktív 1,5-benzotiazepinek előállítására és az így nyert vegyületek, valamint optikailag aktív intermediereik kiroptikai sajátságainak tanulmányozása. Modellvegyületek előállítása 1,5-benzotiazepinek térszerkezetének NMR spektroszkópiai módszerekkel történő felderítéséhez.

Amint kutatómunkám célkitűzéseiből és eredményeiből is látható, az értekezésem alapját képező tevékenységem elsősorban a szintetikus szerves kémia területére esik. Az ehhez szükséges ismereteimet néhai Bognár Rezső akadémikus irányításával, a tanszéken alapoztam meg, és ezeket külföldi egyetemeken és kutatóintézetekben végzett kutatómunkám, illetve látogatásaim során és kutatási együttműködéseim keretében mélyítettem el. Kutatómunkám másik fontos részét képezték a szintetikus szerves kémiai munkáimhoz kapcsolódó sztereokémiai vizsgálatok. Sztereokémiai ismereteim fejlesztéséhez

– különös tekintettel az optikailag aktív vegyületekkel kapcsolatos ismereteimre – Günther Snatzke professzortól kaptam meghatározó segítséget a tanszékén végzett vendégkutatói munkám és a közel húszéves kutatási együttműködésünk során.

Az értekezésemben összefoglalt kutatási eredményeim teljes egészében publikálásra kerültek. Az elvégzett kísérletek receptszerű leírását, illetve a spektroszkópiai adatokat részletesen tartalmazó kísérleti részt ezért nem szerepeltetek az értekezésben. Ezek a leírások és adatok az egyes fejezetekhez mellékelte cikkekben találhatók meg.

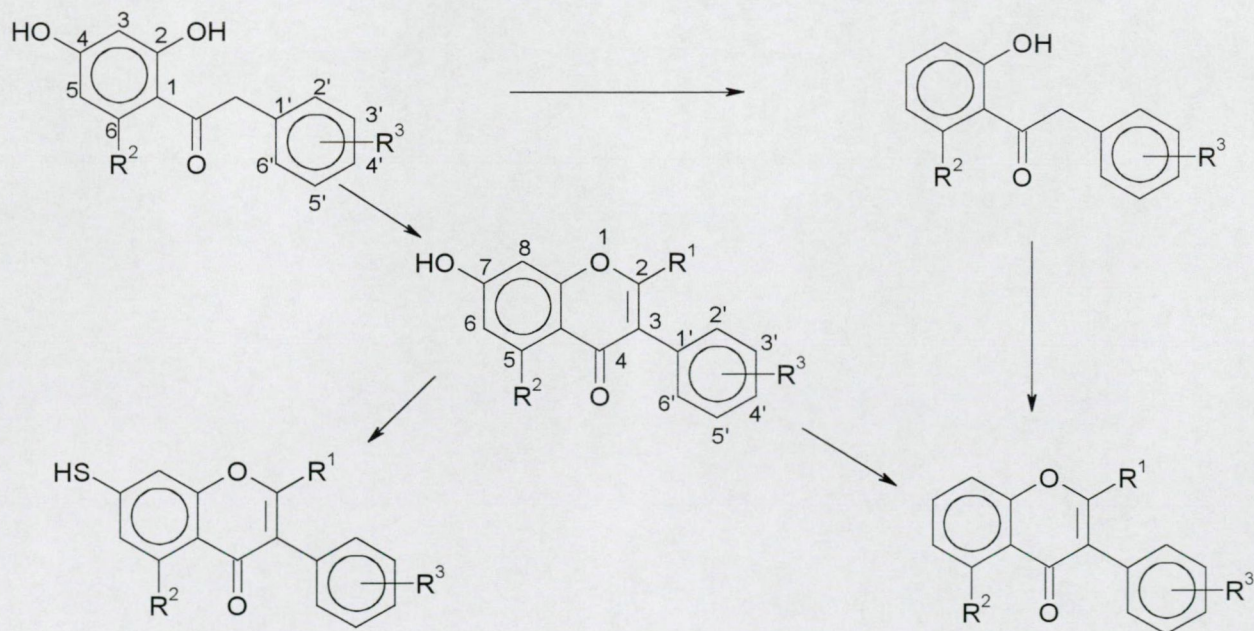
1. Benzo-pirán típusú vegyületek kémiai átalakításai

1.1. Izoflavonok és rokon szerkezetű kromonok kémiai átalakításai

1.1.1. Izoflavonok és dezoxibenzoink fenolos hidroxilcsoportjának szelektív eltávolítása

Az izoflavonok elektronszerkezetének és spektroszkópai sajátosságainak a tanulmányozása esetenként szükségessé teszi az *A* gyűrűben szubsztituálatlan származékok vizsgálatát. Ilyen izoflavonokat eddig csak 2'-benziloxi-kalkon-epoxidok gyűrűzárásával^{1,2} vagy 2'-hidroxikalkonok tallium(III)-nitráttal végrehajtott oxidatív átalakításával³ állítottak elő. Mivel e módszerek alkalmazhatósága erősen függ a kalkonok szubsztituáltságától, csak korlátozott esetekben használhatók ilyen izoflavonok előállítására. Az ilyen célra alkalmas kiindulási anyagul használható 2-hidroxidezoxibenzoink előállítása sem valósítható meg az ismert eljárásokkal.

A probléma megoldása érdekében kerestünk olyan eljárást, amely a könnyen előállítható hidroxizoflavonok fenolos hidroxilcsoportjának eltávolítása révén szolgáltat az *A* gyűrűben szubsztituálatlan izoflavonokat.⁴ Erre legalkalmasabbnak a Raney-nikkeles deszulfurálással kombinált *Newman-Kwart* reakció^{5,6} bizonyult.



R¹: H, Me, Ph; R²: H, OH; R³: H, alkoxi

1. ábra

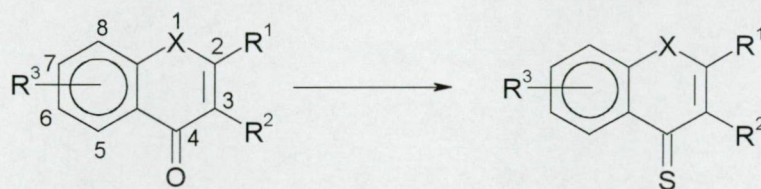
Szelektív hidroxilcsoport eltávolítási kísérleteket végeztünk az izoflavonok intermedierjeiként igen előnyösen alkalmazható 2,4-dihidroxi-dezoxibenzoinok és hidroxizoflavonok körében (1. ábra).⁴ Ennek során kimutattuk, hogy a 2,4-dihidroxi-dezoxibenzoinok C-4 szénatomjához kapcsolódó hidroxilcsoportja szelektíven eltávolítható és így egyszerűen nyerhetők az A gyűrűben szubsztituátlan izoflavonok előállításához is jól hasznosítható 2-hidroxi-dezoxibenzoinok. Igazoltuk, hogy az általunk alkalmazott reakciókörülmények között könnyen eltávolítható az izoflavonok C-7 szénatomjához kapcsolódó fenolos hidroxilcsoport. Az eljárás lehetővé teszi a fenolos hidroxilcsoport merkaptocsoportra történő kicserélését is. Ezzel elsőként állítottunk elő merkaptizoflavonokat.⁴

1.1.2. 4-Tiokromonok és 1,4-ditiokromonok előállítása

Az oxigén heterociklusos vegyületek igen fontos képviselői a természetes eredetű és szintetikus kromonok különböző csoportjaiba – éspedig kromonok, flavonok, izoflavonok, 2,3-diszubsztituált-kromonok, stb. – tartozó anyagok. Számos képviselőjük biológiailag aktív és gyógyszerként is forgalomba került. Biológiai hatásaik fokozása érdekében különféle kémiai átalakításukat valósították meg. Kéntartalmú analogonjaik, így például 4-tiokromon típusú vegyületek szintézisével azonban keveset foglalkoztak és előállításukra nem vezettek be általánosan alkalmazható eljárásokat. Jóllehet a kéntartalmú származékok értékes intermedierek lehetnek további kémiai átalakításokhoz is. A C-4 szénatomhoz kapcsolódó oxigénatom kénatomra cserélése új és előnyös biológiai hatások megjelenését is eredményezheti, illetve értékes információkat szolgáltat a kémiai szerkezet és a biológiai hatások közötti összefüggések tanulmányozásához. Ilyen megfontolások alapján tartottuk célszerűnek 4-tiokromok előállítására egy egyszerű és általánosan alkalmazható eljárás bevezetését.

A szubsztituátlan 4-tioflavont elsősorban foszfor-pentaszulfid,⁵⁻¹¹ szilícium-diszulfid vagy bór-szulfid¹² felhasználásával, illetve egy esetben¹³ 4,4-diklór-flavénen keresztül állítottak elő. Szubsztituált flavonok ilyen átalakításáról igen kevés adat található az irodalomban.¹³⁻¹⁶ 4-Tioizoflavonok előállításáról csak néhány hivatkozás található a szakirodalomban. Az oxigénatom kénatomra történő kicserélését ez esetben is foszfor-pentaszulfiddal,^{14,17} illetve szilícium-diszulfid¹² alkalmazásával hajtották végre. E reagensek azonban nem minden esetben alkalmazhatók előnyösen, különösen ha azt is figyelembe vesszük, hogy a szilícium-diszulfid és a bór-szulfid is vízre igen érzékeny anyagok.

A fentiek alapján olyan reagenst kerestünk, amely egyszerű reakciókörülmények között és általánosan alkalmazható a különféle kromon-származékok C-4 szénatomjához kapcsolódó oxigénatom kénatomra történő kicserélésére. Erre a célra a Lawesson-reagens¹⁸ bizonyult a legalkalmasabbnak. Különbözően szubsztituált flavonokat,¹⁹ izoflavonokat,²⁰ illetve 2,3-diszubsztituált-kromonokat^{20,21} reagáltattunk forró absz. toluolos oldatban Lawesson-reagenssel és jó kitermeléssel kaptuk a megfelelő 4-tiokromon-származékokat (2. ábra). Az eljárás jól használhatónak bizonyult 3-szubsztituált- és 2,3-diszubsztituált-1-tiokromonok 1,4-ditiokromonokká alakítására is (2. ábra).²² Kísérleti eredményeink egyértelműen igazolják, hogy a Lawesson-reagens – az általunk választott reakciókörülmények között – egyaránt előnyösen alkalmazható 4-tioflavonok, 4-tioizoflavonok, 2,3-diszubsztituált-4-tiokromonok, valamint 1,4-ditiokromonok előállítására is.



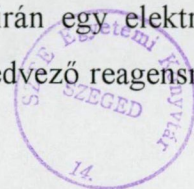
X: O, S; R¹: H, alkil, aril; R²: H, aril, benzil;
R³: acil-oxi, alkoxi

2. ábra

1.1.3. Izoflavonok epoxidálása

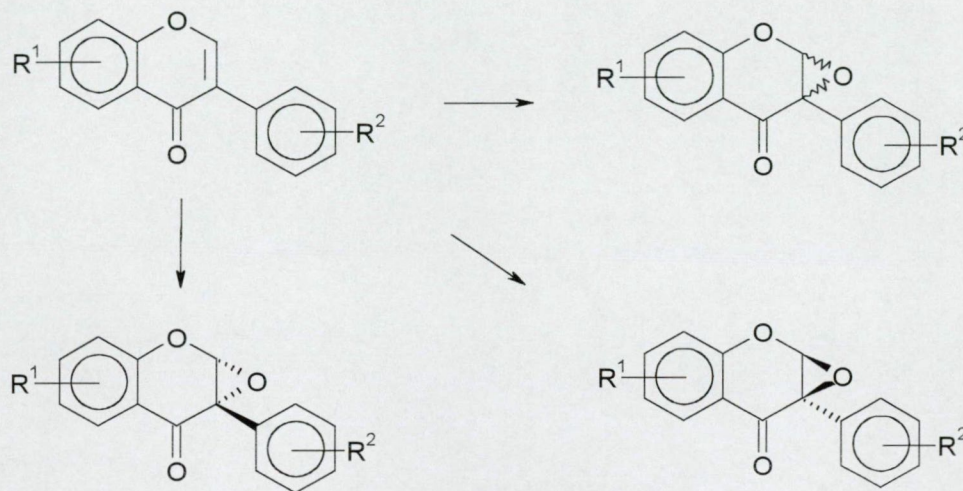
Az izoflavonok jól ismert természetes eredetű szerves vegyületek, amelyeket többféle növény fajból is izoláltak.^{23,24} Számos szintetikus származékukat is előállították és részletesen tanulmányozták különféle kémiai átalakításaikat. Meglepő módon, epoxidjaik előállításával viszont – a mi munkáinkat megelőzően – alig foglalkoztak. Az irodalomban közölt néhány epoxidot a megfelelő izoflavonok lúgos közegben végzett hidrogén-peroxidos oxidációjával²⁵⁻²⁷ vagy α-bróm-o-aciloxi-dezoxibenzoinok intramolekuláris Darzens-reakciójával^{28,29} nyerték. Ez utóbbi eljárás igen alacsony összkitermeléssel valósítható meg, az erősen lúgos közeg pedig mindkét eljárás hátránya.

Az 1990-es évek elejére, igen különböző vegyületek körében végzett számos kísérlet igazolta, hogy az izolált dimetil-dioxirán egy igen előnyösen használható reagens olefinek sztereoszelektív epoxidálására.³⁰⁻³² Tekintettel arra, hogy a dimetil-dioxirán egy elektrofil oxidálószer, elsősorban elektronban gazdag olefinek epoxidálására tűnik kedvező reagensnek.



Az izoflavonok telítetlen kötése viszont elektronban szegény, ezért az elsődleges kérdés az volt, hogy e vegyületek körében eredményesen alkalmazható-e a dimetil-dioxirán.

Különbözően szubsztituált izoflavonokat reagáltattunk izolált dimetil-dioxiránnal és kvantitatív kitermeléssel kaptuk a megfelelő izoflavon-epoxidokat (3. ábra).³³ Az eljárás egy kis hátránya, hogy esetenként hosszú reakcióidő (5-6 nap) és nagy feleslegben vett reagens (11-16 ekvivalens) szükséges a kiindulási izoflavon teljes átalakulásához. Az említett hátránnyal szemben az eljárás előnye, hogy az epoxidálás semleges közegben történik, így lúgra és/vagy savra érzékeny szubsztrátumok és termékek esetében is igen jól alkalmazható. Így például izoflavon-glikozid-acetátok dimetil-dioxiránnal történő epoxidálását is igen eredményesen valósítottuk meg.³⁴ Ezzel első ízben sikerült izoflavon-glikozidokat epoxidálnunk (3. ábra).



R¹ és R²: H, acil-oxi, alkoxi, glikoziloxi

3. ábra

Optikailag aktív izoflavon-epoxidokat korábban nem írtak le az irodalomban. Ezért célszerűnek tartottuk ilyen származékok enantioszelektív epoxidálással történő előállítását. A 2,2-dimetil-2*H*-kromének enantioszelektív epoxidálása során elért eredményeink azt igazolták, hogy a dimetil-dioxirán igen jól használható oxigénforrás a Jacobsen-féle, optikailag aktív Mn(III)salen komplexekkel végzett epoxidálásokhoz is.^{35,36} E tapasztalataink birtokában végeztünk enantioszelektív epoxidálási kísérleteket az izoflavonok körében.^{37,38} Különbözően szubsztituált izoflavonokat epoxidáltunk Jacobsen-féle Mn(III)salen katalizátorok és dimetil-dioxirán vagy NaOCl, mint oxigénforrás, alkalmazásával (3. ábra). Bár egyik oxigénforrás használata esetén sem tudtuk elérni a kiindulási izoflavon teljes átalakulását, ami az izolált optikailag aktív epoxidok alacsony kitermelési adataiban is tükröződik, 90% körüli enantiomer felesleget is sikerült elérnünk. A 2'-metoxycsoport

jelenléte – feltehetően szterikus okok következtében – jelentős mértékben megnövelte az enantioszelektivitást. A molekula egyéb helyén található szubsztituens ilyen kifejezett befolyásoló hatását nem észleltük.

Mivel optikailag aktív izoflavon-epoxidokat korábban nem állítottak elő, így nem is foglalkozhattak kiralitáscentrumaik abszolút konfigurációjának meghatározásával sem. Ezért tervbe vettük ennek megoldását is. A 2'-metoxi-7-meziloxi-izoflavon epoxidjának mindkét enantiomerjéből sikerült röntgendiffrakciós analízis céljára alkalmas kristályt készíteni, amely lehetővé tette az abszolút konfiguráció ilyen módon történő meghatározását. Igazoltuk, hogy a balra forgató enantiomer módosulat *1aR,7aS*, míg a jobbra forgató enantiomer *1aS,7aR* abszolút konfigurációval rendelkezik.³⁷ Már az egyik enantiomer röntgendiffrakciós analízissel meghatározott abszolút konfigurációja is elegendő referenciaként szolgálhatott volna egyéb, optikailag aktív izoflavon-epoxidok abszolút konfigurációjának cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópiai mérésekkel történő meghatározásához.³⁸ Azonban a mért CD adatok, a Sneath által bevezetett „inverz oktáns szabály”³⁹ alkalmazásával, a röntgendiffrakciós analízis eredményeitől függetlenül is alkalmasak az abszolút konfiguráció meghatározására.

Az izoflavonok epoxidálásával kapcsolatos eredményeinket a következőkben foglalhatjuk össze. Bizonyítottuk, hogy a dimetil-dioxirán – mint egy elektrofil oxidálószer – olyan, elektronban szegény kettős kötést tartalmazó vegyületek, mint az izoflavonok, epoxidálására is igen előnyösen alkalmazható. A semleges közegben végrehajtott reakció izoflavon-glikozik – korábban nem vizsgált – epoxidálását is megvalósíthatóvá teszi. Első ízben szintetizáltunk optikailag aktív izoflavon-epoxidokat. Ennek kapcsán kimutattuk, hogy az előzőekben gyakorlatilag csak egyszerű *cis*-olefinek enantioszelektív epoxidálására használt Jacobsen-féle Mn(III)salen katalizátorok, olyan összetett szerkezetű szubsztrátumok, mint az izoflavonok, enantioszelektív epoxidálására is jól használhatók. Röntgendiffrakciós analízis és cirkuláris dikroizmus spektroszkópiai mérések együttes alkalmazásával határoztuk meg az általunk előállított, optikailag aktív izoflavon-epoxidok kiralitáscentrumainak abszolút konfigurációját. Az általunk publikált eredmények^{37,38} referenciaként is felhasználhatók lehetnek további izoflavon-epoxidok abszolút konfigurációjának CD-mérésekkel történő meghatározásához.

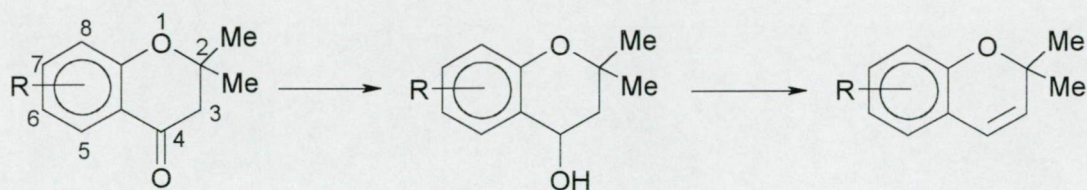
1.2. 2,2-Dimetil-benzo-piránok előállítása és kémiai átalakításai

A 2,2-dimetil-benzo-pirán típusú vegyületek kutatásának – az 1970-es évek végén – nagy lendületet adott az a felismerés, hogy az *Ageratum houstonianum*-ból izolált **prekocén 1** (2,2-dimetil-7-metoxi-2*H*-kromén) és a **prekocén 2** (2,2-dimetil-6,7-dimetoxi-2*H*-kromén) bizonyos állatfajok esetében idő előtti átalakulást (prokócius metamorfózis) idéz elő,⁴⁰ aminek következtében szaporodásra képtelen felnőtt egyedek jönnek létre. Ezt a megfigyelést hasznosítani próbálták a növényvédelem területén is. Arra gondoltak, hogy ilyen típusú anyagok alkalmazásával egyes kártékony állatfajok egyedeinek száma szelektíven – a hasznosnak ítélt fajok károsodása nélkül – lesz csökkenthető. Ennek sikere esetén úgynevezett negyedik generációs növényvédő szerekhez lehetett volna jutni. Ilyen megfontolással indultak el kutatási programok a világ számos országában, melyek elsődleges célja a természetes prekocéneknél hatékonyabb 2,2-dimetil-2*H*-kromének vagy egyéb 2,2-dimetil-benzo-pirán típusú vegyületek előállítása volt.

Növényvédő szerekkel kapcsolatos kutatási programja keretében, az 1970-es évek végén, az Alkaloida Vegyészeti Gyár (Tiszavasvári) is elindította a prekocének kutatását. E kutatási programjukba kapcsolódtunk be az 1980-as évek elején. Elsődleges célkitűzésünk a két természetes eredetű prekocénnél hatékonyabb és növényvédő szerként jobban hasznosítható 2,2-dimetil-benzo-pirán típusú vegyületek előállítására alkalmas eljárások kidolgozása volt.

A 2,2-dimetil-2*H*-kromének előállítására – különösen az 1970-es évek végétől kezdődő időszakban – több módszert is kidolgoztak.⁴¹ Tekintettel arra, hogy mi iparilag is alkalmazható eljárást kívántunk kifejleszteni a tervbe vett vegyületek előállítására, olyan megoldásokat kerestünk, amelyek könnyen hozzáférhető kiindulási anyagok felhasználásával és egyszerű, iparilag is olcsón megvalósítható reakciókörülmények között szolgáltatják a kívánt vegyületeket. Egy további célkitűzésünk a kémiai szerkezet és a biológiai hatások közötti kvantitatív összefüggések tanulmányozására is alkalmas vegyületsorozatok előállítása volt. Kiindulási anyagokként ilyen megfontolások alapján választottuk a 2,2-dimetil-kromanonokat. Az Alkaloida Vegyészeti Gyárban, ezek egyes, hidroxilezett származékainak előállítását, a mi munkáinkat megelőzően, már kísérleti üzemi szinten is megoldották.

Az aromás gyűrűjében szisztematikusan szubsztituált 2,2-dimetil-2*H*-kromének közül mi három vegyületsorozatot, éspedig aril-szulfoniloxi-csoportot,⁴² benziloxi-csoportot⁴³ és savamid-csoporttal rendelkező oldalláncot tartalmazó⁴⁴ származékokat állítottunk elő (4. ábra).

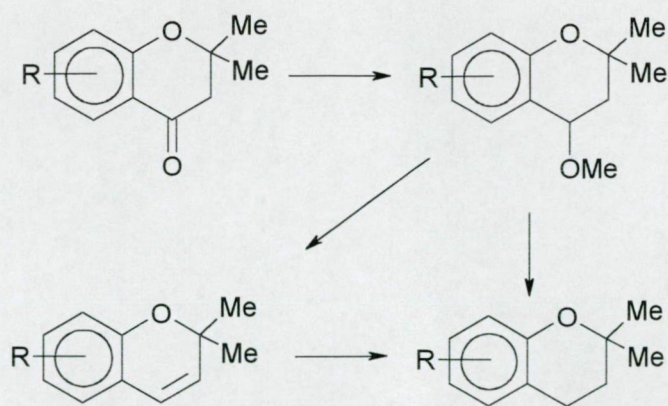


R: acil-oxi, alkoxi

4. ábra

Az aromás gyűrűjében hidroxicsoportot tartalmazó 2,2-dimetil-kromanonok alkilezési vagy acilezési reakciójával a kromanon fázisban alakítottuk ki az aromás gyűrűben megfelelően szubsztituált származékokat. Az így nyert 2,2-dimetil-kromanonokat metanolos oldatban, nátrium-tetrahidrido-boráttal redukáltuk és 2,2-dimetil-4-hidroxi-krománokhoz jutottunk. Ez utóbbi vegyületek acetonos oldatban végzett sósavas, vagy benzolos oldatban p-toluol-szulfonsavas kezelésével kaptuk a megfelelő 2,2-dimetil-2*H*-kroméneket (4. ábra).⁴²⁻⁴⁴

A 2,2-dimetil-4-hidroxi-krománokból történő vízelvonást megkíséreltük a redukciós közegből történő izolálás nélkül is elvégezni. Azonban ha metanolos oldatukhoz ennek érdekében sósavat adtunk – az aromás gyűrű szubsztituenseitől függően – a várt 2,2-dimetil-2*H*-kromén helyett számos esetben 2,2-dimetil-4-metoxi-krománhoz jutottunk. (5. ábra).⁴⁵ Ezt az átalakulást azután szisztematikusan is megvizsgáltuk. Kísérleteink igazolták, hogy e megfigyelésünk hasznosítása révén, egy racionális eljárást tudtunk kidolgozni a korábban nem ismert, 2,2-dimetil-4-metoxi-krománok előállítására.⁴⁵ Az így nyert 2,2-dimetil-4-metoxi-krománokat acetonos oldatban végzett sósavas, illetve benzolos oldatban végzett p-toluol-szulfonsavas kezeléssel sikerült a megfelelő 2,2-dimetil-2*H*-kroménekké alakítanunk (5. ábra).⁴⁶ Ezzel egy új, szabadalmaztatható eljárást vezettünk be e kromének előállítására. A 2,2-dimetil-4-metoxi-krománok katalitikus hidrogénezésével pedig 2,2-dimetil-krománok előállítására vezettünk be egy új eljárást (5. ábra).⁴⁷ A kémiai szerkezet és a biológiai hatások közötti összefüggések tanulmányozása érdekében, új 2,2-dimetil-krománokat 2,2-dimetil-2*H*-kromének katalitikus hidrogénezésével is előállítottunk (5. ábra).⁴⁸



R: acil-oxi, alkoxi

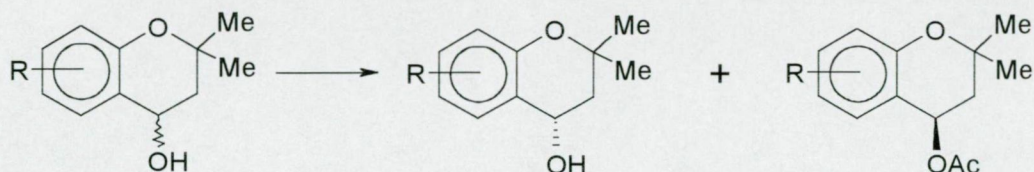
5. ábra

Mint korábban említettem, az Alkaloida Vegyészeti Gyár kutatói 2,2-dimetil-kromanonok előállítására kísérleti üzemen is alkalmazható eljárásokat fejlesztettek ki. Ez lehetővé tette, hogy 2,2-dimetil-kromanonokat – a 2,2-dimetil-2*H*-kromének előállítása mellett – különféle átalakítások kiindulási anyagaiként is felhasználjunk. Egyik ilyen célkitűzésünk optikailag aktív 2,2-dimetil-benzo-pirán típusú vegyületek előállítása volt. Az így nyerhető optikailag aktív vegyületek például gyógyszerkutatás céljára is értékes intermedierek lehetnek.

Optikailag aktív 2,2-dimetil-4-hidroxi-krománokat a mi vizsgálatainkat megelőzően nem állítottak elő. Ilyen származékok előállítására elvileg több lehetőség is kínálkozik. Az egyik ilyen lehetőség 2,2-dimetil-kromanonok enantioszelektív redukálása. Egy másik eljárás lehet a racemátként előállított 2,2-dimetil-4-hidroxi-krománok rezolválása. Mi ez utóbbi megoldást választottuk. A rezolválás kivitelezésére ismét különféle eljárások alkalmazhatók. Megkísérélhető a racem hidroxi-származékok diasztereomer vegyület pár képzésén alapuló „tradicionális” rezolválása, illetve az enzimmal katalizált kinetikus rezolválás is. Mi ez utóbbi módszer alkalmazása mellett döntöttünk.

Tizennégy, különböző forrásból származó, lipáz enzim felhasználásával végeztünk kinetikus rezolválási kísérleteket 2,2-dimetil-4-hidroxi-krománok körében.⁴⁹ Ezen enzimek közül a *Candida cylindracea* lipáz enzim alkalmazásával sikerült megfelelő rezolválási eredményeket elérnünk. A magas enantiomer tisztasággal (esetenként 100%!) nyert optikailag aktív 4-acetoxi-2,2-dimetil-krománokat kromatográfia segítségével választottuk el a visszamaradt, szintén optikailag aktív 2,2-dimetil-4-hidroxi-krománoktól (6. ábra).⁴⁸ Valamennyi előállított, optikailag aktív vegyületet karakterizáltunk. A konformációs analízist

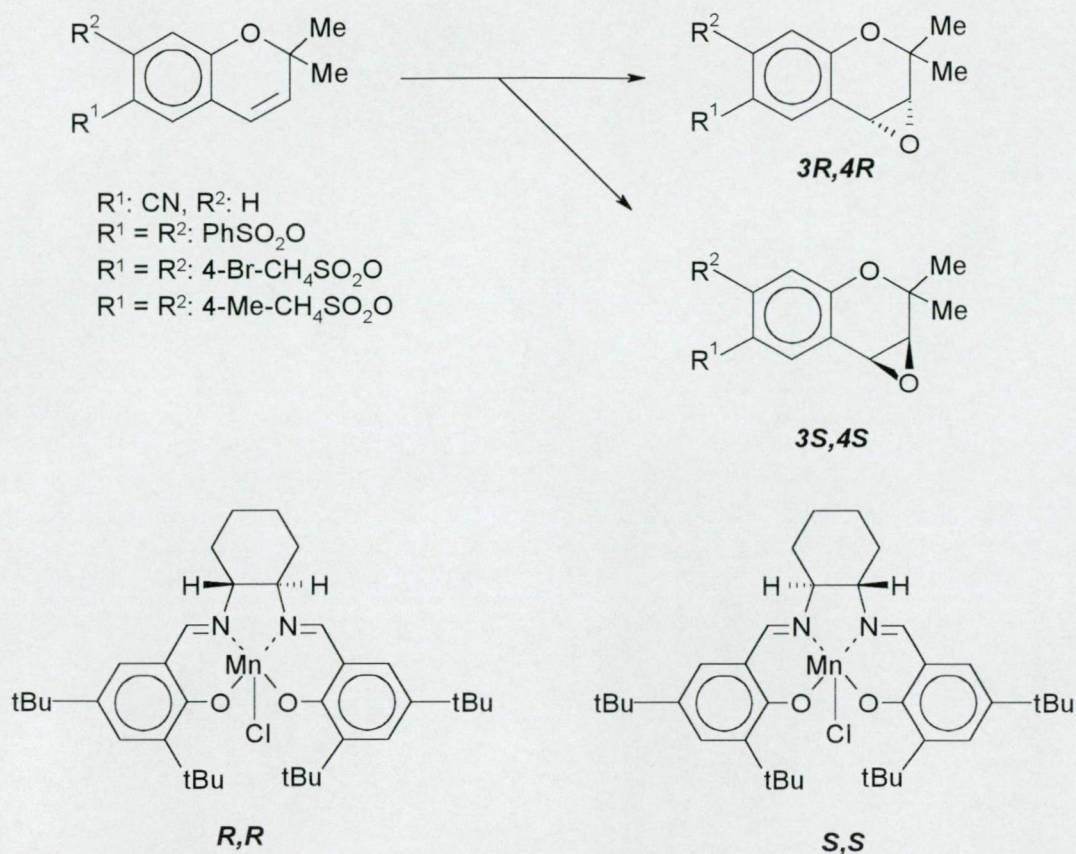
NMR-spektroszkópiai mérésekkel végeztük el. Az abszolút konformációt és az abszolút konfigurációt pedig cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópia segítségével határoztuk meg.⁵⁰



R: H, OMe

6. ábra

Az Alkaloida Vegyészeti Gyár az 1980-as évek végén abbahagyta a 2,2-dimetil-2*H*-kromének növényvédő szerekké történő fejlesztésére irányuló kutatásait. E vegyületek előállítása során szerzett szintetikus szerves kémiai tapasztalatokat más, elsősorban gyógyszerkutatási célokra kívánták hasznosítani. A 2,2-dimetil-2*H*-kromének epoxidálásával nyerhető 2,2-dimetil-3,4-epoxi-krománok igen előnyösen felhasználható intermedierek a kálium-csatorna nyitó hatással rendelkező cromakalim és rokonvegyületei előállításához.^{51,52} Tekintettel arra, hogy a cromakalim típusú vegyületek optikailag aktív anyagok, előállításukhoz optikailag aktív intermediereket célszerű használni. Ezért optikailag aktív 2,2-dimetil-3,4-epoxi-krománokat tanácsos előállítani, például 2,2-dimetil-2*H*-kromének enantioszelektív epoxidálásával. Ilyen enantioszelektív epoxidálási kísérleteket több kutatócsoport is végzett.⁵³⁻⁶⁵ Kiralítás forrásként Jacobsen-féle optikailag aktív Mn(III)salen komplexeket, oxigénforrásként pedig NaOCl-ot, hidrogén-peroxidot, *n*Bu₄IO₄-ot, jodozil-benzolt vagy molekuláris oxigént alkalmaztak. A 6-ciano-2,2-dimetil-2*H*-kromén esetében mikrobiológiai úton is végeztek enantioszelektív epoxidálást.⁶⁵ A dimetil-dioxirán alkalmazása területén szerzett tapasztalataink birtokában, mi Jacobsen-féle Mn(III)salen komplexekhez dimetil-dioxiránt használtunk oxigénforrásként és ilyen reakciókörülmények között, magas enantioszelektivitással (81-90% e.e.) állítottunk elő optikailag aktív 2,2-dimetil-3,4-epoxi-krománokat (7. ábra).³⁵ Eljárásunk egyik előnye, hogy a reakció semleges közegben játszódik le, ami lehetővé teszi savra és/vagy lúgra érzékeny 2,2-dimetil-2*H*-kromének epoxidálását, illetve hasonló behatásokra érzékeny epoxidok előállítását is.



7. ábra

Jóllehet optikailag aktív 2,2-dimetil-3,4-epoxi-krománokat több laboratóriumban is előállítottak,⁵³⁻⁶⁵ kiralitáscentrumaik abszolút konfigurációjának direkt meghatározásával a mi munkánkat megelőzően nem foglalkoztak. A 6,7-(bisz-toziloxi)-2,2-dimetil-3,4-epoxi-kromán balra forgató enantiomerjéből sikerült röntgendiffrakciós analízis céljára alkalmas kristályt készítenünk. E vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy e vegyület abszolút konfigurációja *3S,4S*. Ez az eredmény referenciaként használható a cirkuláris dikroizmus (CD) segítségével történő abszolút konfiguráció meghatározáshoz. Így röntgendiffrakciós analízis és CD spektroszkópia kombinált alkalmazásával első ízben sikerült direkt módon meghatározunk 2,2-dimetil-3,4-epoxi-krománok abszolút konfigurációját.³⁶ Korábban az epoxidgyűrű ismert abszolút konfigurációjú reagenssel végrehajtott felnyitásával nyert származék röntgendiffrakciós analíziséből következtettek az epoxid kiralitáscentrumainak abszolút konfigurációjára.⁶⁶ Az általunk közölt röntgendiffrakciós adat a jövőben referenciaként is szolgálhat hasonló szerkezetű 3,4-epoxi-krománok abszolút konfigurációjának cirkuláris dikroizmus mérésekkel történő meghatározásához.

Irodalom

(1. Fejezet)

1. S.C. Bharrara, A.C. Jain, T.R. Seshadri: *Tetrahedron*, **21**, 963 (1965).
2. Gy. Litkei, R. Bognár: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **71**, 403 (1972).
3. A. Lévai, L. Balogh: *Pharmazie*, **30**, 747 (1975).
4. A. Lévai, P. Sebők: *Synth. Commun.*, **22**, 1735 (1992).
5. M.S. Newman, H. A. Karnes: *J. Org. Chem.*, **31**, 3890 (1966).
6. H. Kwart, E.R. Evans: *J. Org. Chem.*, **31**, 410 (1966).
7. A. Schönberg, S. Nickel: *Chem. Ber.*, **64**, 2323 (1931).
8. A. Schönberg, H. Kaltschmitt, H. Schulten: *Chem. Ber.*, **66**, 245 (1933).
9. W. Baker, J.B. Harborne, W.D. Ollis: *J. Chem. Soc.*, **1952**, 1294.
10. E. Bayer, B. Kramer: *Chem. Ber.*, **1964**, 1057.
11. R. Bognár, J. Bálint, M. Rákosi: *Liebigs Ann. Chem.*, **1977**, 1529.
12. F.M. Dean, J. Goodchild, A.W. Hill: *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 2192.
13. I. Farkas, B. Costisella, M. Rákosi, H. Gross, R. Bognár: *Chem. Ber.*, **102**, 1333 (1969).
14. W. Baker, G.G. Clarke, J.B. Harborne: *J. Chem. Soc.*, **1954**, 998.
15. Z. Witczak, M. Królikowska: *Polish J. Chem.*, **55**, 763 (1981).
16. M.T. Biggs, G.J.S. Duncan, C.W. Thornbar, C.R. Cooper, *J. Chem. Research (M)*, **1982**, 2458.
17. K.H. Dudley, H.W. Miller, R.C. Corley, M.E. Wall: *J. Med. Chem.*, **10**, 985 (1967).
18. B.S. Pedersen, S. Schibye, H. Nilsson, S.O. Lawesson: *Bull. Soc. Chim. Belges*, **87**, 223 (1978).
19. A. Lévai: *Heterocycl. Commun.*, **5**, 419 (1999).
20. A. Lévai: *J. Chem. Research (S)*, **1992**, 163.
21. A. Lévai, Z. Szabó: *J. Chem. Research (S)*, **1992**, 380.
22. A. Lévai, Z. Szabó: *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **128**, 976 (1991).
23. E. Wong: *Fortsch. Chem. Org. Naturst.*, **28**, 1 (1970).
24. J.B. Harborne: *The Flavonoids: Advances in Research since 1980*, Chapman and Hall, London, 1988.
25. M.L. Wolfrom, A.S. Gregory: *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 3356 (1941).
26. J.A. Donnelly, J.R. Keegan, R. Quigly: *Tetrahedron*, **36**, 1671 (1980).
27. B.C. Bezuindenhoudt, E.N. Brandt, D. Ferreira: *J. Chem. Soc., Perkin Trns. 1*, **1987**, 1081.

28. J.A. Donnelly, M.J. Fox, D.E. Maloney: *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4691.
29. J.A. Donnelly, D.E. Maloney: *Tetrahedron*, **35**, 2875 (1979).
30. W. Adam, R. Curci, O. Edwards: *Acc. Chem. Res.*, **22**, 205 (1989).
31. R.W. Murray: *Chem. Rev.*, **89**, 1187 (1989).
32. W. Adam, L. Hadjirapoglou: *Top. Curr. Chem.* **164**, 45 (1993).
33. W. Adam, L. Hadjirapoglou, A. Lévai: *Synthesis*, **1992**, 436.
34. W. Adam, J. Jekő, A. Lévai, Cs. Nemes, T. Patonay: *Liebigs Ann. Chem.*, **1995**, 1547.
35. W. Adam, J. Jekő, A. Lévai, Cs. Nemes, T. Patonay, P. Sebők: *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3669 (1995).
36. W. Adam, J. Jekő, A. Lévai, Zs. Majer, Cs. Nemes, T. Patonay, L. Párkányi, P. Sebők: *Tetrahedron:Asymmetry*, **7**, 2437 (1996).
37. W. Adam, R.T. Fell, A. Lévai, T. Patonay, K Peters, A. Simon, G. Tóth: *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 1121 (1998).
38. A. Lévai, W. Adam, R.T. Fell, R. Gessner, T. Patonay, A. Simon, G. Tóth: *Tetrahedron*, **54**, 13105 (1998).
39. G. Snatzke: *Tetrahedron*, **21**, 413 (1965).
40. W.S. Bowers, T. Ohta, J.S. Cleere, P. Marsella: *Science*, **193**, 542 (1976).
41. A. Lévai, T. Tímár, P. Sebők, T. Eszenyi: *Heterocycles*, **53**, 1193 (2000).
42. A. Lévai, G. Tóth, Á. Szöllősy, T. Tímár: *Monatsh. Chem.*, **121**, 403 (1990).
43. A. Lévai, T. Tímár: *Pharmazie*, **45**, 660 (1990).
44. A. Lévai, T. Tímár: *Pharmazie*, **45**, 728 (1990).
45. A. Lévai, T. Tímár: *Heterocycles*, **29**, 2335 (1989).
46. A. Lévai, T. Tímár: *Synth Commun.*, **20**, 641 (1990).
47. A. Lévai, T. Tímár: *Synthesis*, **1990**, 339.
48. A. Lévai: *Monatsh. Chem.*, **123**, 461 (1992).
49. M. Majeric, M. Gelo-Pujic, V. Sunjic, A. Lévai, P. Sebők, T. Tímár: *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 937 (1995).
50. Zs. Majer, M. Hollósi, A. Lévai, M. Majeric, V. Sunjic: *Spectr. Lett.*, **28**, 1181 (1995).
51. V.A. Ashwood, R.F. Buckingham, F. Cassidy, J.M. Evans, E.A. Frank, T.C. Hamilton, D.J. Nash, G. Stemp, K.J. Willcocks: *J. Med. Chem.*, **29**, 2194 (1986).
52. D.R. Buckle, J.R.S. Arch, A.E. Fenwick, C.S.V. Houge-Frydrych, I.L. Pinto, D.G. Smith, S.G. Taylor, J.M. Tedder: *J. Med. Chem.*, **33**, 3028 (1990).
53. N.H. Lee, A.R. Muci, E.N. Jacobsen: *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5055 (1991).
54. E.N. Jacobsen, W. Zhang, M.L. Güler: *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6703 (1991).

55. E. N. Jacobsen, A.R. Muci, J.R. Ecker, L. Deng: *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7063 (1991).
56. A. Hatayama, N. Hosoya, R. Irie, Y. Ito, T. Katsuki: *Synlett*, **1992**, 409.
57. N. Hosoya, R. Irie, T. Katsuki, : *Synlett*, **1993**, 261.
58. H. Sasaki, R. Irie, T. Katsuki: *Synlett*, **1993**, 300.
59. R. Irie, N. Hosoya, T. Katsuki: *Synlett*, **1993**, 255.
60. N. Hosoya, A. Hatayama, R. Irie, H. Sasaki, T. Katsuki: *Tetrahedron*, **50**, 4311 (1994).
61. H. Sasaki, R. Irie, T. Hamada, K. Suzuki, T. Katsuki: *Tetrahedron*, **50**, 11827 (1994).
62. P. Pitikainen: *Tetrahedron Lett.*, **36**, 319 (1995).
63. K. Imagawa, T. Nagata, T. Yamada, T. Mukaiyama: *Chem. Lett.*, **1994**, 527.
64. T. Yamada, K. Imagawa, T. Nagata, T. Mukaiyama: *Bull Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 2248 (1994).
65. R.N. Patel, A. Banerjee, B. Davis, J. Howell, C. McName, D. Brzozowski, J. North, D. Kronenthal, L. Szarka: *Bioorg. Med. Chem.*, **2**, 535 (1994).
66. R. Bergman, V. Eiermann, R. Gericke: *J. Med. Chem.*, **33**, 2759 (1991).

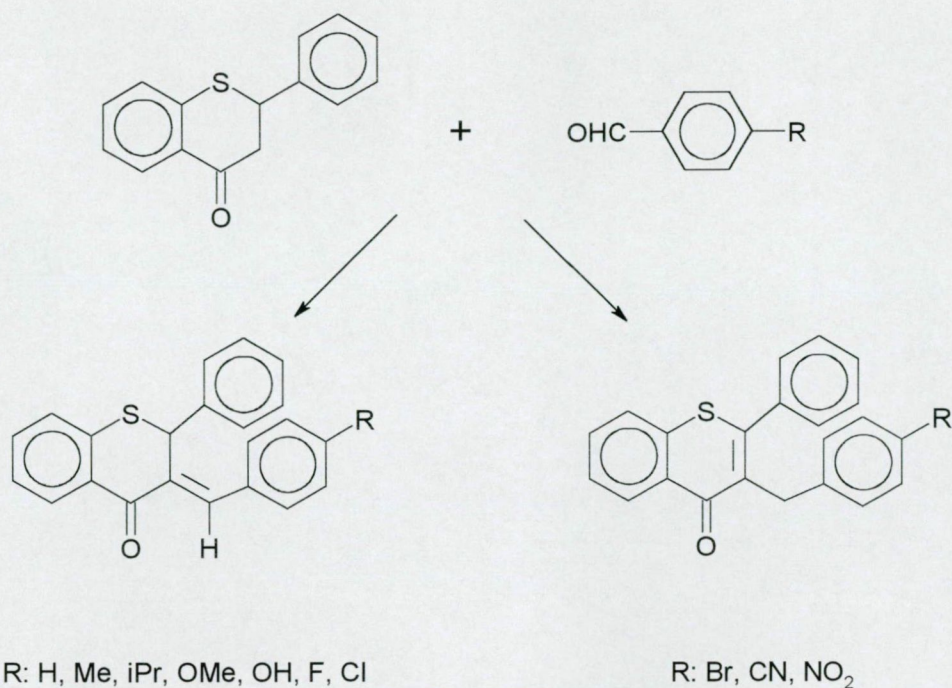
2. Exociklusos α,β -telítetlen ketonok szintézise és kémiai átalakítása heterociklusos vegyületekké

A Debreceni Egyetem (korábban Kossuth Lajos Tudományegyetem) Szerves Kémiai Tanszékének munkatársai – néhai Bognár Rezső akadémikus irányításával – több évtizeden át végeztek kutatómunkát az α,β -telítetlen ketonok egyik legismertebb csoportja, a kalkonok területén. Tanulmányozták ezen anyagok számos, elsősorban heterociklusos vegyületek képződéséhez vezető kémiai átalakításait és spektrális sajátosságait. E munkák során szerzett tapasztalatok alapján fogalmazódott meg az az elképzelés, hogy célszerű lenne hasonló vizsgálatokat végezni analóg szerkezetű exociklusos α,β -telítetlen ketonok körében is. Ebben a fejezetben az e területen végzett kutatómunkánkat foglaltam össze.

2.1. Exociklusos α,β -telítetlen ketonok szintézise

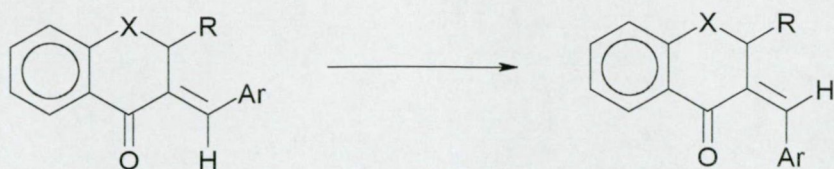
A kandidátusi értekezésemben egy egyszerű eljárást ismertettem 3-arilidén-kromanonok, -1-tiokromanonok és -flavanonok *E*-izomerjeinek előállítására.^{1,2} Azt tapasztaltuk, hogy megfelelő gyűrűs ketonok piperidinkatalizátor jelenlétében, oldószer alkalmazása nélkül, aromás aldehidekkel reagáltatva, jó kitermeléssel a megfelelő exociklusos α,β -telítetlen ketonokká alakíthatók. Ezt az eljárást később eredményesen alkalmaztuk *E*-2-arilidén-1-indanonok és -1-tetralonok szintézisére³ és az így szerzett tapasztalatok birtokában vizsgáltuk meg az 1-tioflavanon hasonló kémiai átalakítását is.

1-Tioflavanont reagáltattunk aromás aldehidekkel piperidinkatalizátor jelenlétében – oldószer alkalmazása nélkül – 150 °C hőmérsékleten és az aromás aldehyd szubsztituenseitől függően kétféle reakciótermékhez jutottunk.⁴ Elektronküldő vagy gyengén elektronvonzó szubsztituensek jelenlétében *E*-3-arilidén-1-tioflavanonokat, míg erősen elektronvonzó szubsztituensek esetében 3-benzil-1-tioflavonokat kaptunk (8. ábra).⁴ Ezen eredményeink összhangban vannak a kromanon, illetve az 1-tiokromanon és aromás aldehidek piperidinnel katalizált reakciója során szerzett tapasztalatokkal.^{5,6} A korábbi eredményeinket¹⁻³ is figyelembe véve, az exociklusos α,β -telítetlen ketonok *E*-izomerjei körébe sorolható, különböző vegyületsorozatok váltak igen egyszerűen hozzáférhetővé, ami lehetővé tette különféle kémiai átalakításokhoz intermediereként történő felhasználásukat.



8. ábra

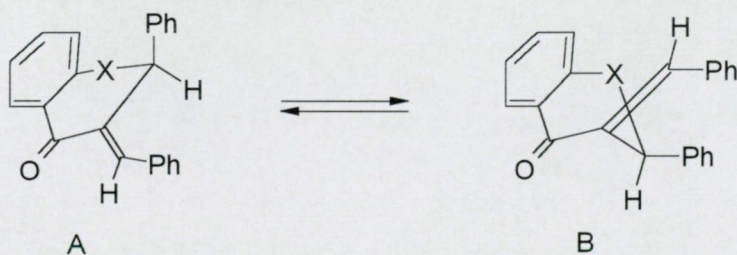
Tekintettel arra, hogy összehasonlító vizsgálatokat kívántunk végezni az exocilusos α,β -telítetlen ketonok *E*- és *Z*-izomerjeinek sztereoszelektív reakciói körében, szükségünk volt e vegyületek *Z*-izomerjeire is. Itt említem meg, hogy *E*-izomereknek mindig azokat a telítetlen ketonokat tekintjük, amelyekben a karbonilcsoport és az arilcsoport a kettős kötés két ellentétes oldalán található. A *Z*-izomerekben ez a két csoport a kettős kötés azonos oldalán helyezkedik el (9. ábra). Ez nem minden esetben felel meg a IUPAC nomenklatura előírásainak, de lehetővé teszi a sztereokémiai sajátságok egyszerűbb tárgyalását. Mivel a *Z*-izomerek a termodinamikailag kevésbé stabilis vegyületek, közvetlenül nem állíthatók elő gyűrűs ketonok és aromás aldehidek reakcióival. A *Z*-izomereket ezért az *E*-izomerek fotoizomerizációjával szokás előállítani. Ezt az izomerizációt korábban leírták az általunk is vizsgált vegyületsorozatok, úgymint 2-arilidén-1-indanonok,⁷ -1-tetralonok⁷ és 3-arilidén-flavanonok^{8,9} körében. A mi munkáinkat megelőzően, nem publikálták viszont a 2-arilidén-1-benzosuberonek, 3-arilidén-kromanonok, -1-tiokromanonok és – a *Z*-3-benzilidén-6-metil-1-tioflavanon kivételével – a -1-tioflavanonok *Z*-izomerjeinek előállítását.



X: CH₂, O, S; R: H, Ph

9. ábra

Az $E \rightarrow Z$ izomerizáció megvalósítása érdekében, 2-arilidén-1-benzosuberonek,¹¹ 3-arilidén-kromanonok,^{12,13} -1-tiokromanonok¹⁴ és -1-tioflavanonok^{14,15} E -izomerjeit, fémnátriummal szárított benzolos oldatban, szobahőmérsékleten sugároztuk be higanygőz lámpával és a kapott termék oszlopkromatográfiás tisztítása után ¹H-NMR-mérésekkel ellenőriztük az $E \rightarrow Z$ átalakulást (9. ábra). Itt kell megemlítenem, hogy e telítetlen ketonok Z -izomerjei savra igen érzékeny anyagok és már nyomnyi mennyiségű sav hatására is könnyen visszaalakulnak a termodinamikailag stabilabb E -izomerekké. Ezért a sikeres fotoizomerizációhoz elengedhetetlenül szükséges a biztosan savmentes oldószer alkalmazása. A fémnátriummal történő szárítás a savmentesítést is garantálja. Az E - és Z -izomerek jól megkülönböztethetők a CH= egység proton jelének kémiai eltolódása alapján. Ugyanis az E -izomerben, a szomszédos C=O csoport anizotróp árnyékoló hatása folytán, több mint 1 ppm-mel nagyobb ez az érték. A 3-arilidén-flavanonok és -1-tioflavanonok kémiai reakciói és térszerkezete közötti összefüggések jobb megértése érdekében, e vegyületek körében részletes konformációs analízist is végeztünk.¹⁵ Igazoltuk, hogy e molekulák hattagú heterogyűrűje két, energetikailag eltérő szófakonformációban (10. ábra, *A* és *B*) fordulhat elő. A vicinális protonszén csatoláson alapuló módszerek segítségével lehetővé vált e konformációs egyensúly szemikvantitatív értékelése is. Az E -izomerek esetében az a konformer (*A*) dominál (kb. 90%), amelyikben a C-2 fenilcsoport axiális állású, míg a Z -izomereknél ez kb. 60%.

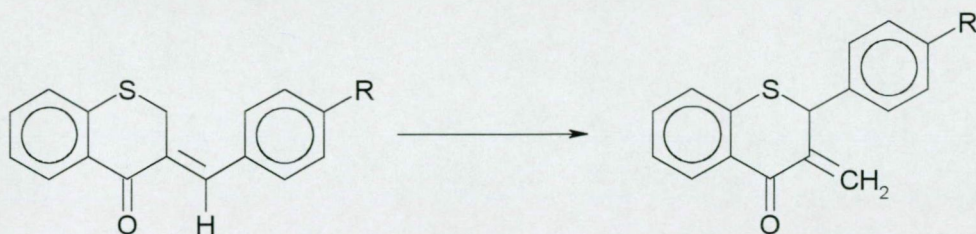


X: O, S

10. ábra

Az E -3-arilidén-1-tiokromanonok fotoizomerizációja során, az irodalomban eddig nem publikált, olyan új kémiai átalakulást is felismertünk, amely lehetővé teszi 3-metilén-1-

tioflavanonok egyszerű előállítását (11. ábra).¹⁴ Ezt az átalakulást olyan esetekben észleltük, amikor a benzilidénsoport *para*-helyzetében egy alkoxicsoport (metoxi- vagy etoxicsoport) van jelen. A jelenséget az alkoxicsoport gyökstabilizáló hatásával értelmezzük.



R: OMe, OEt

11. ábra

A fentiekben tárgyalt vizsgálatok lehetővé tették számunkra, hogy a következőkben ismertetendő kémiai átalakításokhoz intermediereként használt exociklusos α,β -telítetlen ketonok, úgymint 2-arilidén-1-indanonok, -1-tetralonok, -1-benzosuberonek, 3-arilidén-kromanonok, -1-tiokromanonok, -flavanonok és -1-tioflavanonok *E*- és *Z*-izomerjei is könnyen hozzáférhetővé váljanak. A fejezet további részében ezeket a kémiai átalakításokat mutatom be.

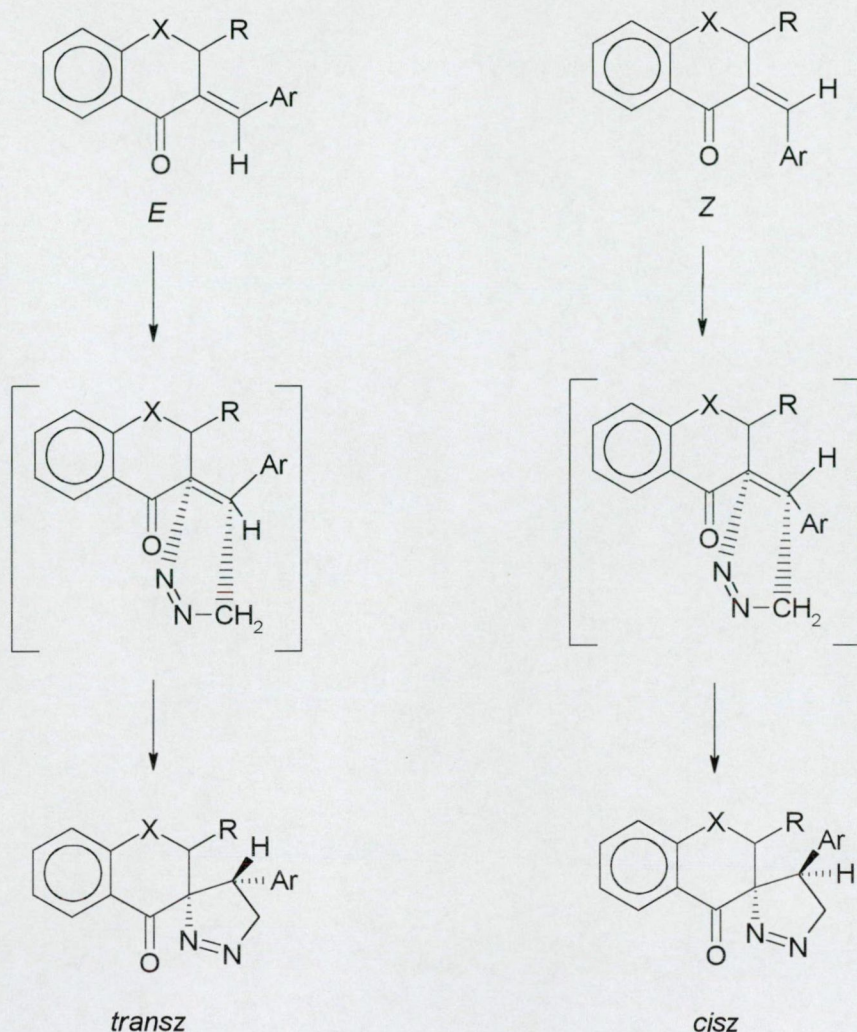
2.2. Pirazolinok előállítása exociklusos α,β -telítetlen ketonok és diazometán reakciójával

Pirazolinok előállítását kalkonok és hasonló szerkezetű α,β -telítetlen ketonok és diazometán reakciójával széleskörűen vizsgálták, de a nyert pirazolinok szerkezetét illetően ellentmondó adatok is találhatók az irodalomban.¹⁶⁻¹⁹ A jelen értekezésben nem tárgyalt vizsgálataink keretében kimutattuk, hogy az említett α,β -enonok és a diazometán reakciójának egyetlen izolálható terméke egy 4-aril-3-aroil-2-pirazolin.²⁰⁻²² Ez a cikloaddíción során képződött 1-pirazolin spontán izomerizációjával kialakuló, termodinamikailag stabilis pirazolin izomer.

A kalkonokhoz hasonló szerkezetű exociklusos α,β -telítetlen ketonok és a diazometán reakciójáról viszont – a mi munkáinkat megelőzően – igen kevés adatot publikáltak a szakirodalomban.²³⁻²⁵ Az ilyen módon szintetizált spiro-1-pirazolinok térkémiájára vonatkozó információkat pedig egyáltalán nem is közöltek. Ezért tervbe vettük a jelen fejezetben korábban ismertetett exociklusos α,β -enonok és a diazometán reakciójának részletes tanulmányozását, kiegészítve a képződött spiro-1-pirazolinok térszerkezetének felderítésével is.

Munkánk egyik alapvető célkitűzése az adott exociklusos α,β -telítetlen keton *E*- és *Z*-izomerjei és a diazometán cikloaddíciós reakciójának összehasonlító vizsgálata volt. Másrészt tanulmányozni kívántuk az aril-metilén-csoport szubsztituensének, illetve térkitöltésének a reakció lefutására és/vagy a képződött spiro-1-pirazolin térszerkezetére gyakorolt hatását. Előzetes vizsgálataink alapján, az összehasonlító kísérletek céljára azok az α,β -enonok tűnnek előnyösen alkalmazható szubsztrátumoknak, amelyek esetében a képződött pirazolin egységgel spiro kapcsolatban levő gyűrű tagszáma hat. E vegyületekből nyert pirazolinok ugyanis stabilis vegyületek és térszerkezetük NMR-spektroszkópai mérésekkel jól tanulmányozható. Ilyen megfontolások alapján reagáltattuk a 2-arilidén-1-tetralonok, 3-arilidén-kromanonok, -1-tiokromanonok, -flavanonok és -1-tioflavanonok *E*- és *Z*-izomerjeit diazometánnal, éter és aceton elegyében, 5 °C körüli hőmérsékleten. A kapott termékek szerkezetét és térkémi viszonyait különböző NMR-spektroszkópai módszerek szükség szerinti együttes alkalmazásával határoztuk meg (12. ábra).²⁶⁻²⁹ Ennek érdekében elvégeztük valamennyi ^1H és ^{13}C jel hozzárendelését. A cikloaddíció során kialakult új kiralitás-centrumok relatív konfigurációjának meghatározására pedig NOE-méréseket is végeztünk.

Mivel a képződött spiro-1-pirazolinok ^1H -NMR-spektrumaiban a metin és metilén protonok között minden esetben mérhető csatolás, a diazometán szénatomja mindig a β -szénatomhoz kötődve hozta létre a pirazolingyűrűt. Ez a tény egyértelműen igazolja, hogy ez az 1,3-dipoláris cikloaddíció teljes regioszelektivitással játszódik le. Ez jó összhangban van azzal az általánosan ismert ténnyel, hogy az α,β -telítetlen ketonok β -szénatomja pozitívan polározott.



X: CH₂, O, S; R: H, Ph

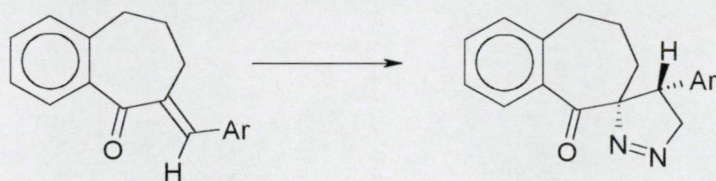
12. ábra

A kiralitáscentrumok relatív konfigurációját elsősorban egydimenziós proton-proton NOE differencia kísérletekkel határoztuk meg.²⁶⁻²⁹ E vizsgálataink egyértelműen igazolják a cikloaddíció sztereospecifikus voltát, aminek eredményeként az alkalmazott α,β -enonok *E*-izomerjei mindig csak *transz*-, míg *Z*-izomerjei mindig csak *cisz*-spiro-1-pirazolinokat szolgáltatnak. A kiralitáscentrumok relatív konfigurációjának meghatározását egy részletes konformációs analízissel is kiegészítettük, melynek eredményeit a megfelelő közleményekben²⁶⁻²⁸ írjuk le.

Kimutattuk, hogy az aril-metilén egység szubsztituense nincs hatással a cikloaddíció sebességére és regio-, illetve sztereoselektivitására. A 2-arilidén-1-tetralonok, -1-benzo-suberonok, 3-arilidén-kromanonok és -1-tiokromanonok esetében az arilcsoport térkitöltésének sem volt befolyásoló hatása, ami az arilcsoport szabad rotációjára vezethető

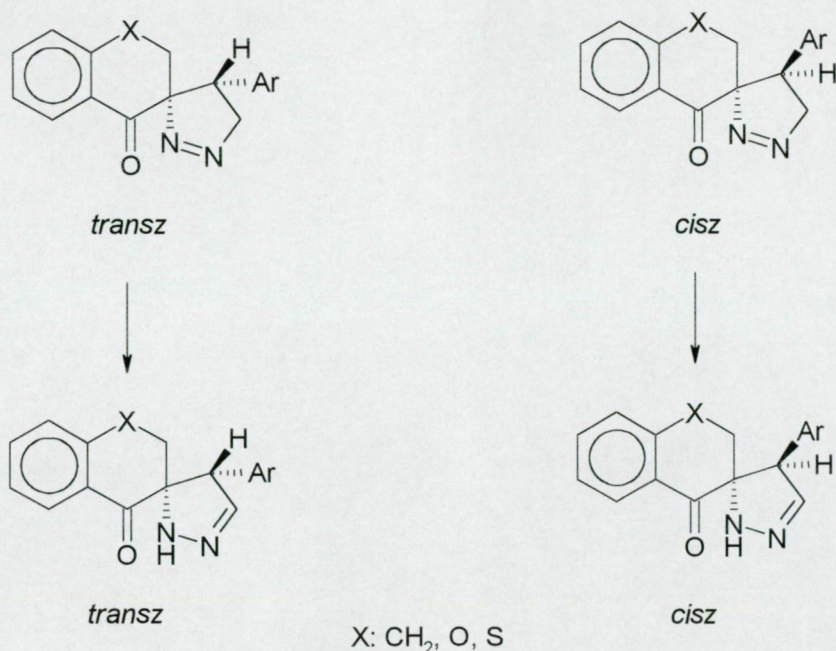
vissza. Ellenben a 3-arilidén-flavanonok és -1-tioflavanonok esetében csak 2-naftilcsoport jelenlétében tudtunk – az előzőekben leírtakkal minden szempontból megegyező módon – spiro-1-pirazolinokat szintetizálni. Az 1-naftilcsoportot tartalmazó származékok esetében nem tudtuk megvalósítani ezt a cikloaddíciót, ami az 1-naftilcsoport gátolt rotációjából eredő térbeli zsúfoltság következménye lehet.²⁹

Az aril-metilén-csoportot hordozó gyűrű tagszáma által a diazometán cikloaddíciójára gyakorolt hatások vizsgálata érdekében olyan exociklusos α,β -telítetlen ketonokkal is végeztünk kísérleteket, amelyekben az aril-metilén egység héttagú, illetve öttagú gyűrűhöz kapcsolódik.^{29,30} A héttagú gyűrűt tartalmazó 2-arilidén-1-benzosuberonek és a diazometán cikloaddíciója és a képződött spiro-1-pirazolinok stabilitása minden tekintetben azonos a hattagú gyűrűt tartalmazó α,β -enonok esetében tapasztaltakkal,²⁶⁻²⁹ ezért ez részletes diszkussziót nem igényel (13. ábra). Eredményeink tehát azt igazolják, hogy a fentiekben ismertetett típusú exociklusos α,β -telítetlen ketonok és a diazometán regio- és sztereoszelektív cikloaddíciója minden esetben stabilis spiro-1-pirazolinok képződéséhez vezet. Vagyis az így nyert spiro-1-pirazolinok esetében nem tapasztaltuk a kalkonok és hasonló szerkezetű α,β -telítetlen ketonok és a diazometán cikloaddíciója során észlelt spontán izomerizációt.²⁰⁻²²



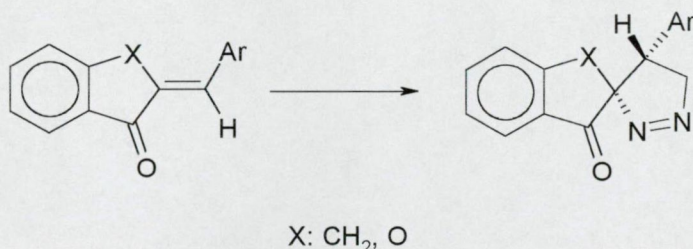
13. ábra

Savval katalizált izomerizációval viszont sikerült spiro-1-pirazolinokat a megfelelő spiro-2-pirazolinokká alakítanunk (14. ábra).^{27,28} Az izomerizáció során a kiralitáscentrumok relatív konfigurációja nem változott meg, így a *cisz*-spiro-1-pirazolinokból *cisz*-spiro-2-pirazolinokat, míg a *transz*-spiro-1-pirazolinokból a megfelelő *transz*-spiro-2-pirazolinokat nyertük.



14. ábra

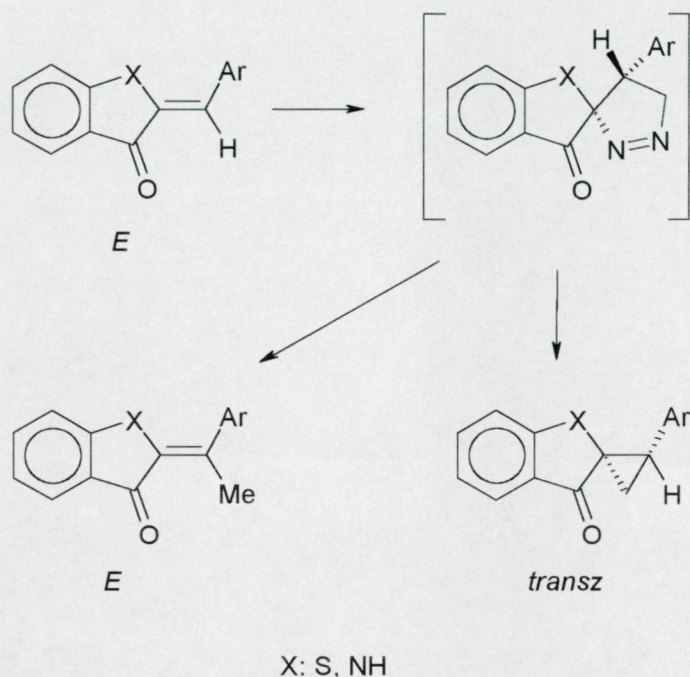
Az aril-metilén egységet hordozó gyűrű tagszáma által e cikloaddícióra, valamint a képződött pirazolinok stabilitására gyakorolt hatás felderítése érdekében, célszerűnek tartottuk megvizsgálni a diazometán és olyan exociklusos α,β -telítetlen ketonok reakcióját is, amelyekben az aril-metilén-csoport egy öttagú gyűrűhöz kapcsolódik. Erre a célra igen alkalmas szubsztrátumok voltak a 2-arilidén-1-indanonok, az auronok, az 1-tioauronok, illetve a 2-arilidén-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-onok.³⁰



15. ábra

A 2-arilidén-1-indanonok és az auronok reakciója diazometánnal a fentiekben ismertetett regio- és sztereoszelektivitással eredményezett spiro-1-pirazolinokat (15. ábra).³⁰ A 2-arilidén-1-indanonokból képződött spiro-1-pirazolinok stabilitása megegyezett a homológ szerkezetű, 2-arilidén-1-tetralonokból, illetve -1-benzosuberonekból nyert spiro-1-pirazolinokéval. Az auronokból nyert spiro-1-pirazolinok viszont szobahőmérsékleten néhány hét alatt lebomlottak, tehát kevésbé stabilak mint a homológ szerkezetű 3-arilidén-kromanonokból nyert spiro-1-pirazolinok.

Az 1-tioauronok, illetve a 2-arilidén-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-onok és a diazometán reakciójával képződő pirazolinok nem hogy nem izolálhatók, de ki sem mutathatók a reakcióelegyben. A diazometán beadagolását követően minden esetben gázfejlődés megindulását is tapasztaltuk, ami szintén a nitrogénvesztésre utalt. Az 1-tioauronok és a diazometán reakciója során mindig két terméket, éspedig α -metil-1-tioauront, valamint ciklopropán-származékot izoláltunk (16. ábra). A 2-arilidén-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-onok ilyen reakciója viszont csak ciklopropán típusú vegyületeket eredményezett (16. ábra).



16. ábra

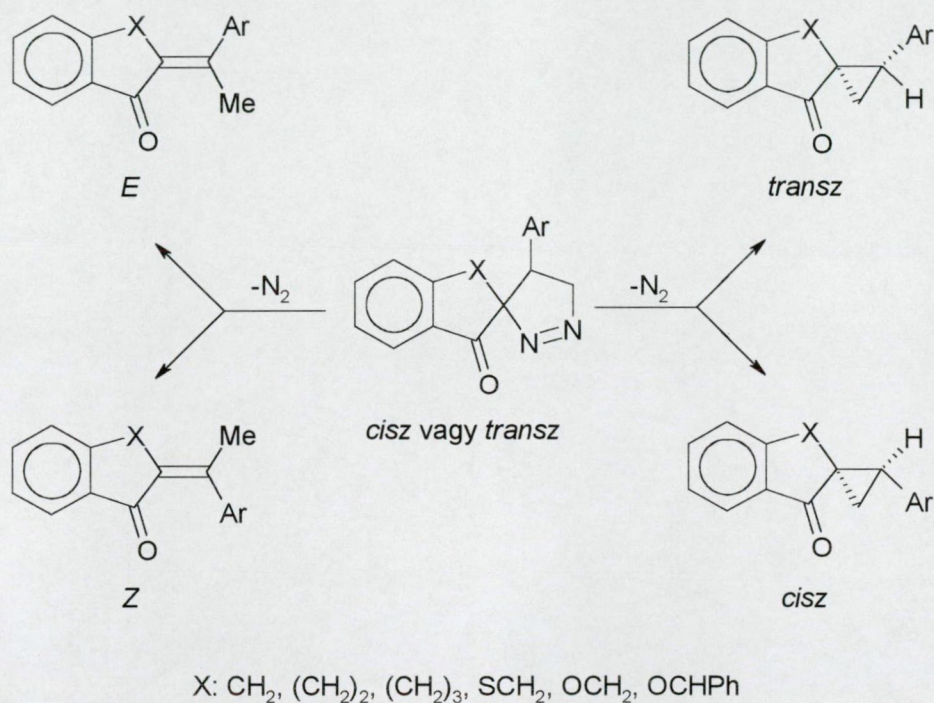
A nitrogénvesztéssel nyert vegyületek szerkezetét és térszerkezetét – a spiro-1-pirazolinokéhoz hasonlóan – NMR-spektroszkópiai mérésekkel igazoltuk.³⁰ Ennek során kimutattuk, hogy mind az α -metil-1-tioauronok, mind pedig a ciklopropán-származékok esetében megmarad a kiindulási α,β -telítetlen keton eredeti sztereokémiája. Vagyis a karbonilcsoport és az arilcsoport a kettős kötés, illetve a ciklopropángyűrű ellentétes oldalain helyezkednek el.

Az 1-tioauronokból és a 2-arilidén-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-onokból képződött spiro-1-pirazolinok instabilitásának sztereoelektronikus effektus, illetve a metilencsoport kénatomra vagy NH egységre történő kicseréléséből eredő kötesszög-változás lehet az oka.

2.3. Spiro-1-pirazolinok termikus lebomlása

A pirazolinok egyik fontos kémiai átalakulása a nitrogénvesztéssel járó termikus lebomlásuk. Ez az átalakulás hasznosítható lehet ciklopropán típusú vegyületek előállítására is. Ezért mi is célszerűnek tartottuk megvizsgálni az általunk szintetizált spiro-1-pirazolinok termikus lebontását.

A kiválasztott *cisz*- és *transz*-spiro-1-pirazolinokat kevésbé az olvadáspontjuk feletti hőmérsékleten melegítettük és a gázfejlődés megszűnte után visszamaradt anyagokat tisztítás nélkül vizsgáltuk NMR-spektroszkópai mérésekkel. Ez azért volt szükséges, hogy a képződött minor komponenseket is detektálhassuk.³¹



17. ábra

¹H- ¹³C-NMR-spektroszkópai vizsgálataink igazolták, hogy a *transz*-spiro-1-pirazolinok nitrogénvesztéssel járó lebomlásának fő terméke minden esetben egy β-metil-α,β-telítetlen keton, de melléktermékként ciklopropán-származékot is kimutattunk. Míg a *cisz*-spiro-1-pirazolinok hasonló átalakulásának főterméke egy ciklopropán-származék, amit minor komponensként egy β-metil-α,β-telítetlen keton kísér (17. ábra).³¹ NOE-mérések segítségével azt is igazoltuk, hogy a nitrogénvesztéssel képződött termékek sztereokémiája megegyezik a kiindulási spiro-1-pirazolinokéval. Ezt azzal értelmezzük, hogy a gyökös mechanizmusú nitrogénvesztés gyors folyamat, és ez nem teszi lehetővé a konfiguráció megváltozását

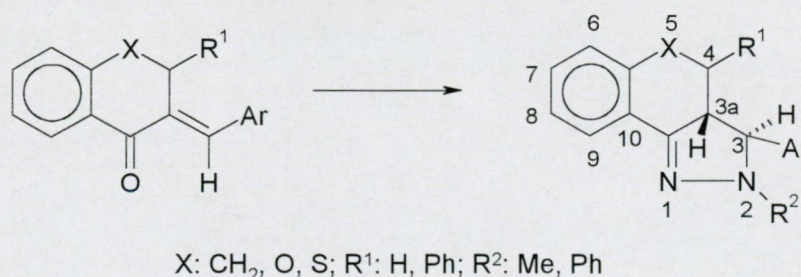
eredményező elfordulásokat. Jelenlegi ismereteink alapján nem tudjuk értelmezni, hogy a *transz*-izomerek esetében miért a β -metil- α,β -enon, míg a *cisz*-izomereknél miért a ciklopropán-származék a nitrogénvesztéssel járó reakció főterméke.

Spiro-1-pirazolinok nitrogénvesztéssel járó lebomlását tömeg-spektroszkópai mérésekkel is megvizsgáltuk és a preparatív kísérleteink során tapasztaltakkal megegyező eredményekhez jutottunk.³²

2.4. Triciklusos pirazolinok előállítása exociklusos α,β -telítetlen ketonok és hidrazinok reakciójával

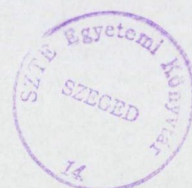
Kalkonok és hasonló szerkezetű α,β -telítetlen ketonok és hidrazinok reakciójával számos 2-pirazolint szintetizáltak.³³⁻³⁶ Exociklusos α,β -telítetlen ketonok és hidrazinok reakcióját is több kutatócsoport vizsgálta és ennek eredményeként különféle triciklusos pirazolinokat állítottak elő.³⁷⁻⁴³ Tekintettel arra, hogy a reakció során két új kiralitáscentrum alakul ki, számolni kell *cisz*- és *transz*-izomerek képződésével is. Valóban, a két izomer keverékét kapták, amennyiben a reakciót savas közegben, és pedig ecetsavas oldatban³⁹ vagy etanolos oldatban, sósav jelenlétében^{37,42} hajtották végre. Munkánk során olyan reakciókörülményeket kerestünk, amelyek teljes sztereoszelektivitással vezettek az ilyen típusú triciklusos pirazolinok *cisz*-, illetve *transz*-izomerjeihez.

2-Arilidén-1-tetralonok, 3-arylidén-kromanonok, -1-tiokromanonok és -flavanonok *E*-izomerjeit metil-hidrazinnal, illetve fenil-hidrazinnal forró piridines oldatban reagáltatva sztereoegységes formában kaptuk a megfelelő 3,3a-*transz*-pirazolinokat (18. ábra)⁴⁴⁻⁴⁶ Az így nyert triciklusos pirazolinok szerkezetét ¹H- és ¹³C-NMR-spektrumaik alapján igazoltuk. A kiralitáscentrumok relatív konfigurációját pedig a kémiai eltolódás értékek, a csatolási állandók és NOE-mérések segítségével határoztuk meg.⁴⁴⁻⁴⁶



18. ábra

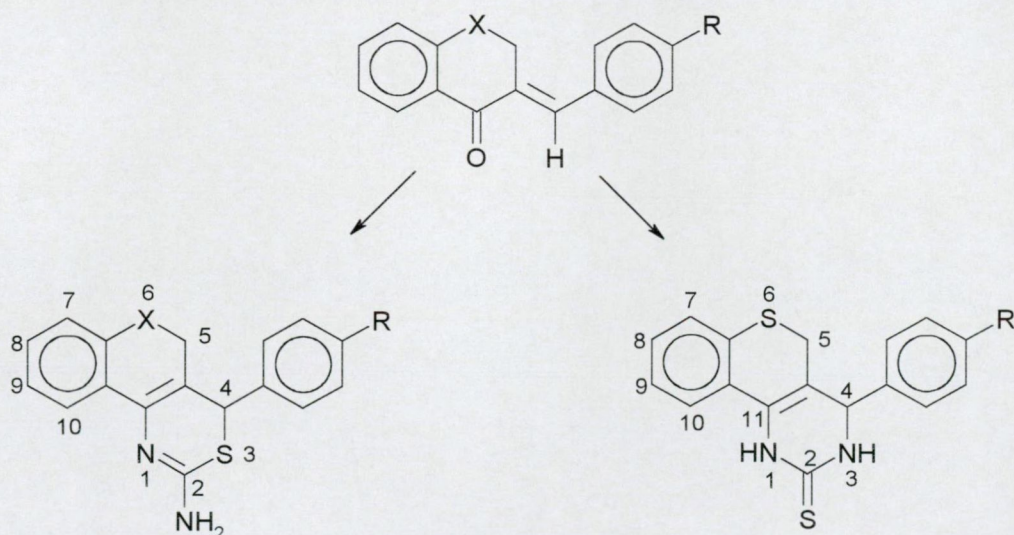
A 3,3a-*cisz*-izomerek előállítására eddig még nem sikerült teljes sztereoszelektivitást biztosító reakciókörülményeket találnunk.



2.5. 3-Arilidén-kromanonok és -1-tiokromanonok reakciója tiokarbamiddal

Exociklusos α,β -telítetlen ketonok és a tiokarbamid reakcióját több kutatócsoport is vizsgálta. Savval katalizált reakcióval 1,3-tiazinokat, illetve 3,1-benzotiazinokat állítottak elő 2-aryliden-ciklohexanonokból, illetve 2-aryliden-1-tetralonokból.^{47,48} Az említett telítetlen ketonok, valamint 2-aryliden-1-benzosuberonek és a tiokarbamid bázissal katalizált reakciója pedig pirimidin-származékokat eredményezett.⁴⁹⁻⁵¹ Az így nyert heterociklusos vegyületek között számottevő biológiai hatású származékok is vannak. Potenciálisan farmakológiailag aktív vegyületek előállítására törekedve, célszerűnek tartottuk megvizsgálni 3-aryliden-kromanonok, illetve -1-tiokromanonok és a tiokarbamid savval, valamint bázissal katalizált reakcióját is.⁵²

Amennyiben 3-aryliden-kromanonokat, valamint -1-tiokromanonokat forró etanolos oldatban, sósav jelenlétében tiokarbamiddal reagáltattunk, 2-amino-4-aryl-4,5-dihidro-[1]benzopirano[4,3-d]-3,1-tiazinokat, illetve -[1]benzotiopirano[4,3-d]-3,1-tiazinokat kaptunk. A vegyületek IR-spektrumaiban minden esetben $\nu\text{C}=\text{N}$ és νNH_2 sávok voltak detektálhatók és az ^1H -NMR-spektrumok is egyértelműen igazolták a kondenzált tiazin szerkezet kialakulását (19. ábra).⁵²



X: O, S

R: H, Me, iPr, OMe, Cl

19. ábra

3-Arilidén-kromanonokat és -1-tiokromanonokat forró etanolos oldatban, kálium-hidroxid vagy nátrium-etilát jelenlétében is reagáltattunk tiokarbamiddal. Ilyen reakciókörülmények között a vizsgált 3-aryliden-kromanonok vagy a képződött

reakciótermékek elbomlottak és olyan összetett keverékeket kaptunk, amelyeket nem tudtunk szétválasztani. A 3-arilidén-1-tiokromanonokból – az előbbiekkal ellentétben – azonban elő tudtuk állítani a megfelelő 4-aryl-3,4,5-trihidro[1]benzotipirano[4,3-d]pirimidin-2(1*H*)-tionokat (19. ábra).⁵² Az így nyert kondenzált gyűrűs pirimidin-származékok szerkezetét IR- és ¹H-NMR-spektroszkópiai mérésekkel igazoltuk.⁵² Kísérleteink azt is igazolják, hogy a 3-arilidén-kromanonok és -1-tiokromanonok hasznos intermedierek lehetnek héttagú, nitrogén heteroatomot tartalmazó heterogyűrűvel rendelkező, kondenzált gyűrűrendszerek kialakítására is. Az erélyes reakciókörülmények miatt azonban esetenként nem kívánatos lebomlási reakciókkal is számolni kell.

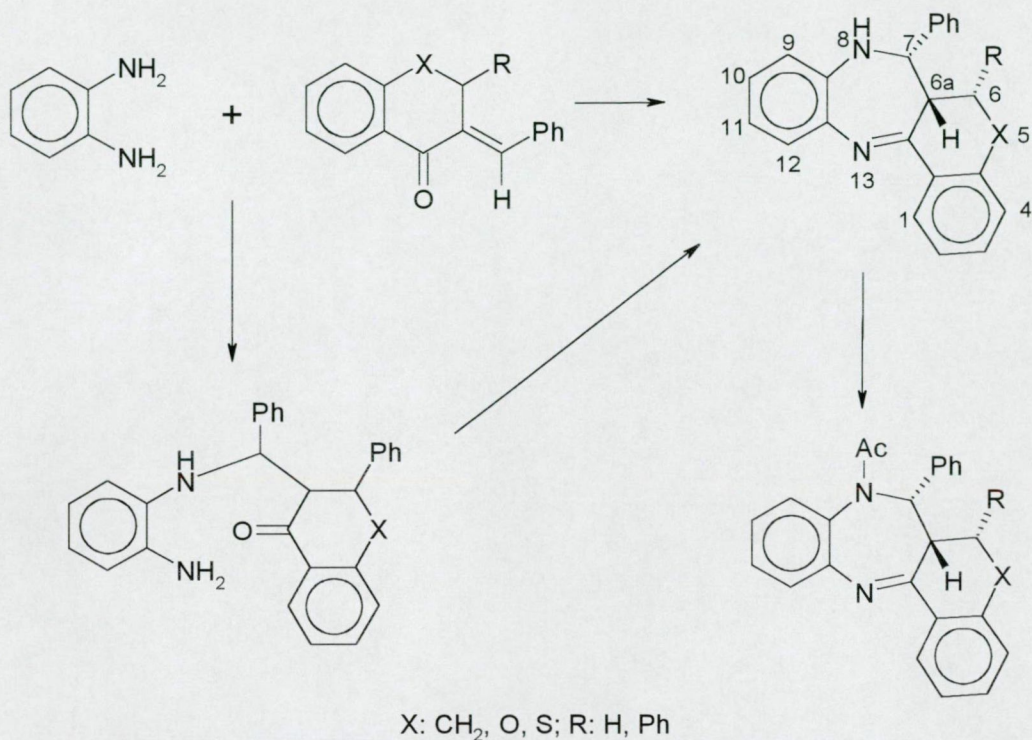
2.6. Tetraciklusos benzodiazepinek és benzotiazepinek szintézise

Amint az előzőekben leírtak alapján jól látható, exociklusos α,β -telítetlen ketonok előnyösen alkalmazható intermedierek különböző gyűrűtagszámú, elsősorban nitrogén heteroatomot tartalmazó heterociklusos vegyületek előállítására. Pirazolinok, tiazinok és pirimidinek ilyen módon megvalósított szintézisével kapcsolatos eredményeinket a fentiekben részletesen ismertettük. E munkáinkhoz kapcsolódva, célszerűnek tartottuk megvizsgálni ezen exociklusos α,β -telítetlen ketonok alkalmazhatóságát héttagú, nitrogén heteroatomot tartalmazó, kondenzált heterogyűrűs rendszerek felépítéséhez. Ilyen megfontolások alapján vettük tervbe tetraciklusos benzodiazepinek és benzotiazepinek szintézisét.

Kalkonok, valamint rokon szerkezetű α,β -telítetlen ketonok és o-feniléndiamin reakciójával korábban előállítottak 2,3-dihidro-1,5-benzodiazepineket.⁵³⁻⁵⁷ Néhány, az általunk szintetizálthoz hasonló, kondenzált gyűrűrendszert tartalmazó benzodiazepint is leírtak az irodalomban.^{58,59}

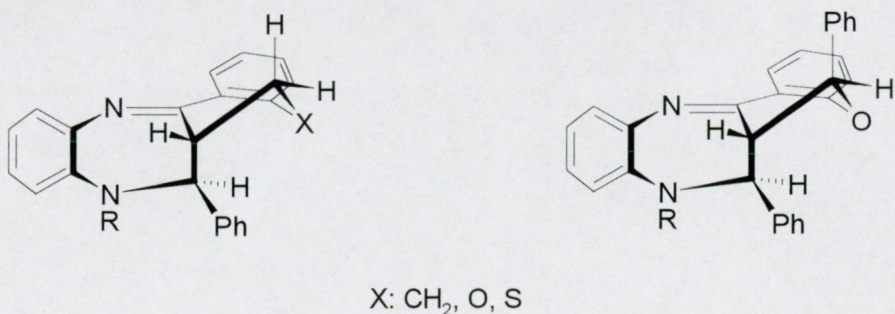
Kísérleteink során α,β -telítetlen ketonokat reagáltattunk o-feniléndiaminnal forró etanolos oldatban. A 2-benzilidén-1-tertralonból, 3-benzilidén-kromanonból és -1-tiokromanonból a megfelelő tetraciklusos benzodiazepinek egy diasztereomer módosulatát kaptuk (20. ábra).⁶⁰ Az átalakulás feltételezett közbenső termékét a reakcióelegy kromatográfiás vizsgálatával sem tudtunk kimutatni. Ugyanakkor a 3-benzilidén-flavanon hasonló körülmények között vezetett reakciója kizárólag 3-[α -(2-amino-anilino)-benzil]-flavanont eredményezett, amelyet azután savval katalizált gyűrűzárással alakítottunk át a megfelelő tetraciklusos benzodiazepinné. Az így előállított tetraciklusos benzodiazepineket absz. piridin

és ecetsavanhidrid elegyében acetilezve alakítottuk át N-acetilezett származékokká (20. ábra).⁶⁰



20. ábra

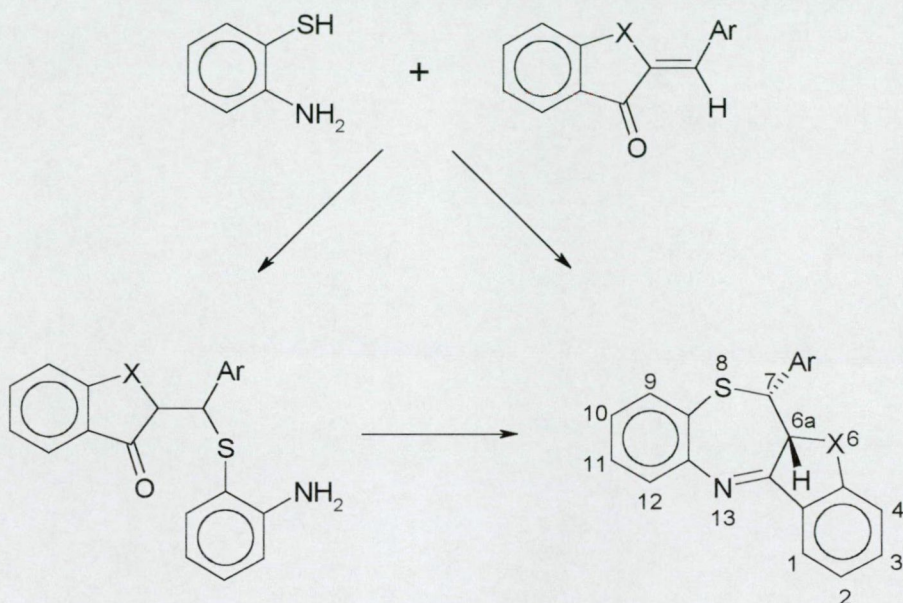
Az előállított vegyületek szerkezetét és térszerkezetét különböző NMR-spektroszkópai módszerek együttes alkalmazásával igazoltuk. A 6a-H és 7-H protonok közötti csatolási állandó (11,0-13,2 Hz) e két proton antiperiplanáris elrendeződésére utal. Ez egyben azt is igazolja, hogy a domináns konformerben a C-7 szénatomon levő fenilcsoport ekvatoriális térállású (21. ábra). A C-6 szénatomra egy fenilcsoport bevitele tovább növeli a lehetséges sztereoizomerek számát. A mért csatolási állandó értékek (11,3 és 13,1 Hz) azt is igazolják, hogy a 6a-H és 7-H protonok a 3-benzilidén-flavanonból előállított tetraciklusos benzodiazepin esetében is *transz*-állásúak. A 6-H és 6a-H protonok *transz*-elrendeződésére pedig e protonok besugárzásával nyert NOE adatokból lehet következtetni.



21. ábra

Mindezek alapján megállapíthatjuk, hogy a fentiekben bemutatott exociklusos α,β -telítetlen ketonok és az o-feniléndiamin reakciója teljes sztereoszelektivitással szolgáltat tetraciklusos benzodiazepineket.⁶⁰

Az 1,5-benzotiazepinek szintézise területén végzett korábbi munkáink keretében tetraciklusos benzotiazepineket is előállítottunk exociklusos α,β -telítetlen ketonok és o-amino-tiofenol reakciójával.⁶¹ Az exociklusos α,β -telítetlen ketonok kémiai szerkezete és az o-amino-tiofenollal lejátszódó kémiai reakció közötti összefüggések jobb megismerése érdekében – a korábbi munkánk⁶¹ folytatásaként – e vegyületek újabb képviselőinek felhasználásával szintetizáltunk tetraciklusos benzotiazepineket (22. ábra).^{62,63}



X: CH₂, (CH₂)₂, (CH₂)₃, O, S, OCHPh

22. ábra

Amennyiben az említett α,β -enonokat forró etanolos oldatban, piperidinkatalizátor jelenlétében reagáltattuk o-amino-tiofenollal, csak a β -szénatomra történő Michael-addíció játszódott le és jó kitermeléssel kaptuk a megfelelő addíciós termékeket, amelyeket savval katalizált gyűrűzárással alakítottunk át tetraciklusos benzotiazepinekké (22. ábra).⁶² Ellenben ha ezeket az α,β -telítetlen ketonokat forró toluolos oldatban, trifluor-ecetsav jelenlétében reagáltattuk o-amino-tiofenollal, minden esetben a megfelelő tetraciklusos benzotiazepin egyetlen diasztereomerjéhez jutottunk (22. ábra).^{62,63}

Az így nyert új vegyületek szerkezetét és térszerkezetét ez esetben is – a tetraciklusos benzodiazepineknél leírtakhoz hasonlóan – IR- és ¹H-NMR-spektroszkópiai mérésekkel igazoltuk. Az IR-spektrumaikban $\nu\text{C=O}$, νNH_2 , illetve $\nu\text{C=N}$ sávok megléte vagy hiánya

egyértelműen utal a Michael-addíció, illetve a gyűrűzárás megtörténte. Az újonnan létrejött kiralitáscentrumok relatív konfigurációját pedig a megfelelő csatolási állandók alapján határoztuk meg.

Tetraciklusos benzotiazepinek szintézisével kapcsolatos korábbi vizsgálataink során⁶¹ kimutattuk, hogy a végtermékként kapott benzotiazepin újonnan kialakult kiralitáscentrumainak relatív konfigurációja nem függ a közbeső termékként szereplő Michael-addukt térszerkezetétől, mert a gyűrűzárás a konfiguráció megtartásával vagy epimerizációval is végbemehet.⁶¹ A 2-arilidén-1-indanonokkal, -1-tetralonokkal és -1-benzosuberonokkal végzett kísérleteink eredményei⁶² azt is igazolják, hogy az aril-metilén-csoportot hordozó gyűrű tagszámának változása nincs hatással a reakció lefutására és/vagy a képződött tetraciklusos benzotiazepin kiralitáscentrumainak relatív konfigurációjára.

A fentiekben ismertetett eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy exociklusos α,β -telítetlen ketonok igen előnyösen alkalmazhatók tetraciklusos benzodiazepinek és benzotiazepinek előállítására is. E kondenzált gyűrűrendszert tartalmazó heterociklusos vegyületek teljes sztereoselektivitással és jó kitermeléssel nyerhetők. Ez egyben arra is utal, hogy a képződött diasztereomer a termodinamikailag stabilis izomer.

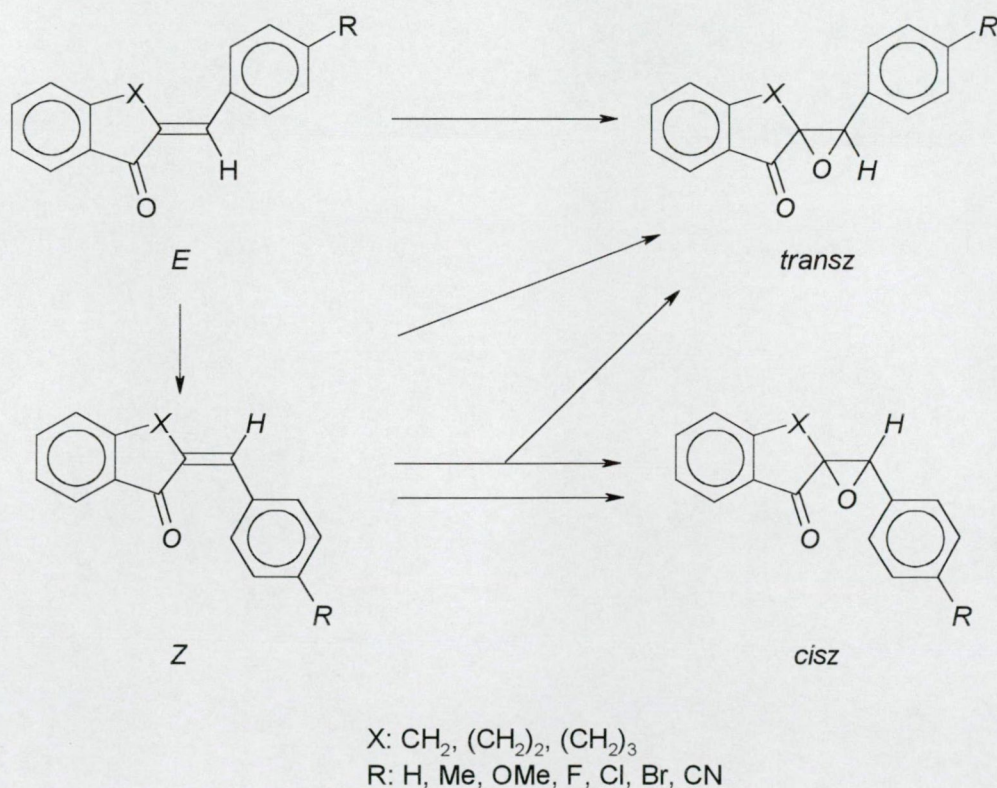
Mivel a benzodiazepinek és benzotiazepinek egyre nagyobb szerepet kapnak a gyógyszerkutatásban, az általunk bevezetett, egyszerű eljárások alkalmasak lehetnek jelentős biológiai hatásokkal rendelkező, új benzodiazepinek és benzotiazepinek előállítására is.

2.7. Exociklusos α,β -telítetlen ketonok epoxidálása

Az előző fejezetben ismertetett vizsgálataink eredményei azt igazolják, hogy az α,β -enonok széles körben és előnyösen használható intermedierek komplex heterociklusos rendszerek felépítéséhez is. Úgy gondoltuk, hogy e ketonok helyett epoxidjaik alkalmazása újabb kémiai átalakítások irányába nyit utat és ezen az úton előnyös biológiai hatásokkal rendelkező, új vegyületek előállítását is megvalósíthatjuk. E megfontolások alapján vettük tervbe 2-arilidén-1-indanonok, -1-tetralonok, -1-benzosuberonok, 3-arilidén-kromanonok, -flavanonok és 1-acetil-2-arilidén-1*H*-indol-3(2*H*)-onok sztereoselektív epoxidálásának részletes vizsgálatát. Tekintettel arra, hogy e vegyületek epoxidálása során két új kiralitáscentrum is kialakul, diasztereoizomerek létrejöttével kell számolnunk, ezért arra törekedtünk, hogy olyan epoxidálási módszereket találjunk, amelyek lehetőleg teljes diasztereoselektivitással szolgáltatják az említett exociklusos α,β -telítetlen ketonok *cisz*- és

transz-spiroepoxidjait. Célul tűztük ki az epoxidálási reakciókhoz szubsztrátumként használt α,β -enonok kémiai szerkezete, illetve térszerkezete által a reakció lefutására és a termék térszerkezetére gyakorolt hatásának tanulmányozását. Ennek érdekében tartottuk fontosnak e telítetlen ketonok *E*- és *Z*-izomerjei összehasonlító epoxidálásának vizsgálatát. Az epoxidálási kísérletekhez kiindulási anyagul szolgáló ismert exociklusos α,β -telítetlen ketonokat az irodalomban leírt eljárásokkal, míg az új vegyületeket a 2.1. bekezdésben ismertetett módon állítottuk elő.

Nukleofil, illetve elektrofil oxidálószer alkalmazhatóságának összehasonlító vizsgálatához igen alkalmas szubsztrátumoknak bizonyultak a 2-aryliden-1-indanonok, -1-tetralonok és -1-benzosuberonek *E*- és *Z*-izomerjei. Amennyiben e vegyületeket lúgos hidrogén-peroxiddal reagáltattuk (Weitz-Scheffer-reakció), mindhárom vegyületsorozat esetében jó kitermeléssel kaptunk *transz*-spiroepoxidokat mind az *E*-, mind a *Z*-izomerekből (23. ábra).^{64,65}



23. ábra

A Weitz-Scheffer-reakció jól ismert mechanizmusa alapján ez a sztereokémiai következmény jól értelmezhető. A kétlépéses folyamat közbeni termékében a megfelelő molekularesz egyszeres kötés körüli elfordulásával a *Z*-izomerből is kialakul a termodinamikailag stabilabb *transz*-spiroepoxid (23. ábra). Ez egyben azt is jelenti, hogy

nukleofil oxidálószeres nem alkalmazhatók e telítetlen ketonok *cisz*-spiroepoxidjainak előállítására.

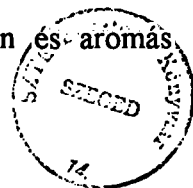
Mivel teljes diasztereoselektivitást biztosító eljárást kívántunk kidolgozni ezen α,β -enonok *cisz*- és *transz*-spiroepoxidjainak előállítására, ezért elektrofil oxidálószeres alkalmazhatóságát is megvizsgáltuk. Amennyiben a *Z*-izomereket *m*-klór-perbenzoesavval oxidáltuk, a *cisz*-spiroepoxidok mellett mindig képződött *transz*-vegyület is. Ellenőrző kísérleteink szerint a *cisz*-spiroepoxidok nem alakulnak át a megfelelő *transz*-izomerjeikké *m*-klór-perbenzoesavval történő kezelés hatására, ezért a diasztereomer keverék képződésének okát a *Z*-izomerek esetében a sav hatására bekövetkező izomerizációban kell keresni. Ez összhangban van azzal az általánosan ismert ténnyel, hogy az α,β -telítetlen ketonok *Z*-izomerjei savra igen érzékeny vegyületek és sav hatására rendszerint visszaalakulnak a termodinamikailag stabilabb *E*-izomerekké.

Amennyiben az említett α,β -telített ketonok *E*- és *Z*-izomerjeit izolált dimetildioxiránnal oxidáltuk, az *E*-izomerekből kizárólag *transz*-spiroepoxidokat, míg a *Z*-izomerekből kizárólag *cisz*-spiroepoxidokat kaptunk (23. ábra).^{64,65} Vagyis ezen α,β -enonok *Z*-izomerjei teljes diasztereoselektivitással egy olyan elektrofil oxidálószerrel epoxidálhatók, amely semleges közegben és egy lépéses folyamatban szolgáltat epoxidokat. Egy ilyen oxidálószer a dimetil-dioxirán.

Az előállított epoxidok szerkezetét és térszerkezetét NMR-spektroszkópiai mérésekkel határoztuk meg.⁶⁵⁻⁶⁷ A kémiai szerkezet igazolásához elvégeztük valamennyi ^1H - és ^{13}C -NMR jel hozzárendelését. A kiralitáscentrumok relatív konfigurációjának meghatározását, vagyis a *cisz*- és *transz*-izomerek megkülönböztetését, pedig NOE differencia mérések segítségével oldottuk meg.

Kísérleti eredményeink azt is igazolják, hogy az aril-metilén-csoportot hordozó gyűrű tagszáma egyik epoxidálási eljárás esetében nincs hatással a reakció sebességére vagy a képződött epoxidok térszerkezetére, illetve stabilitására. A fenilcsoport szubsztituensei csak a dimetil-dioxiránnal végzett epoxidálási reakció sebességére voltak hatással. A *p*-helyzetben levő elektronvonzó szubsztituens – a kettős kötös elektronsűrűségének csökkentése révén – megnöveli a reakcióidőt. Egyéb szubsztituenshatást nem tapasztaltunk.

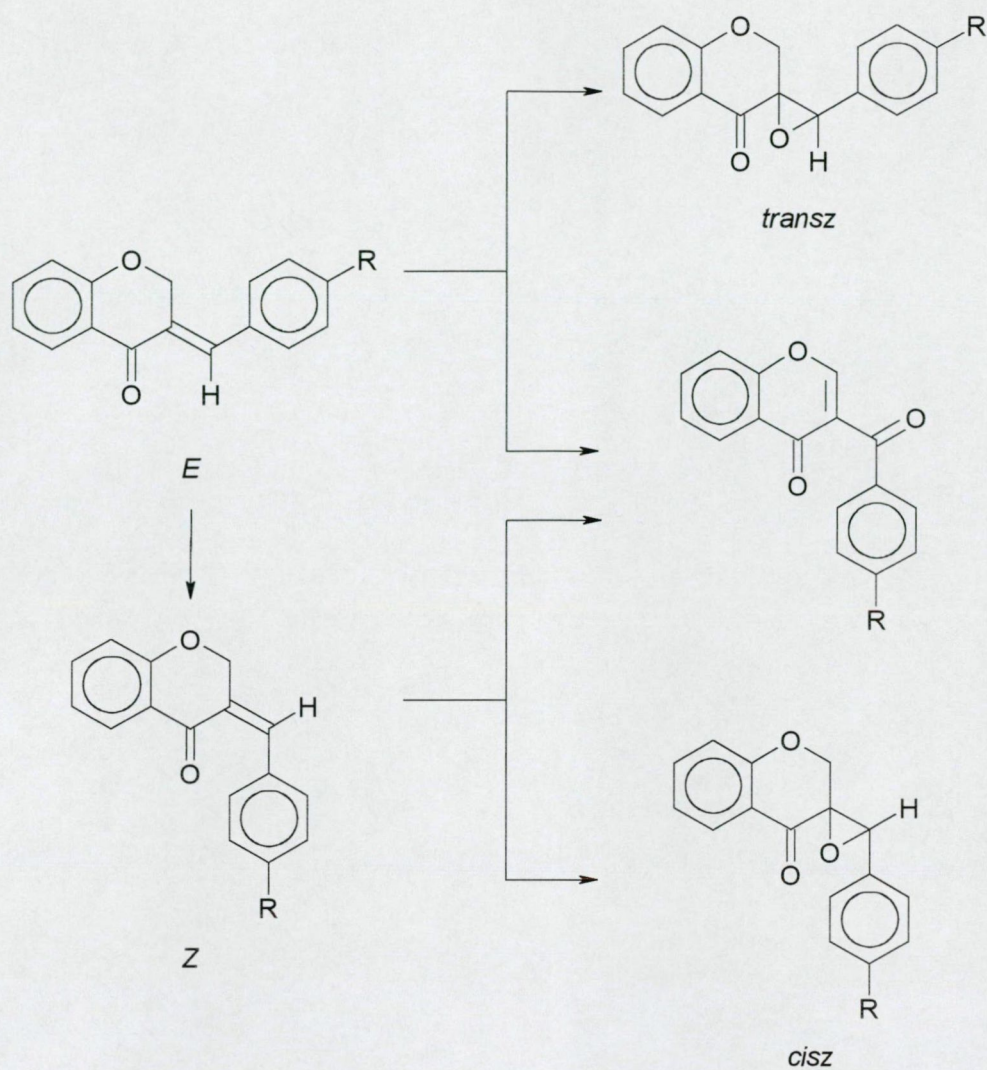
A dimetil-dioxiránnal szerzett kedvező tapasztalataink birtokában határoztuk el ezen oxidálószer alkalmazhatóságának vizsgálatát egyéb exociklusos α,β -telítetlen ketonok, így például 3-arilidén-kromanonok körében is. Az *E*-3-arilidén-kromanonok jól ismert vegyületek és könnyen előállíthatók az általunk bevezetett eljárással, és pedig kromanon és aromás



aldehidek piperidinnel katalizált reakciójával.² A korábban ismeretlen *Z*-izomerek előállítását is megoldottuk az *E*-izomerek fotoizomerizációjával.¹³ Így rendelkezésünkre álltak az összehasonlító epoxidálási kísérletekhez szükséges szubsztrátumok.

3-Arilidén-kromanonok epoxidálását alig említik a szakirodalomban. Mindössze néhány *E*-izomer lúgos hidrogén-peroxiddal végrehajtott oxidálásával állítottak elő *transz*-spiroepoxidokat.^{68,69} Ez is indokolta azt a célkitűzésünket, hogy összehasonlító epoxidálási kísérleteket végezzünk *E*- és *Z*-3-arylidén-kromanonok körében. A szubsztrátumokat izolált dimetil-dioxiránnal reagáltattuk és minden esetben olyan keverékeket nyertünk, amelyek két főterméket, éspedig spiroepoxidot és 3-aryl-kromont tartalmaztak. (24. ábra).⁷⁰ A két főterméket oszlop-kromatográfia segítségével választottuk szét. Esetenként minor komponenseket is sikerült izolálnunk, ami elősegítette az oxidálási reakció mechanizmusának jobb megértését.

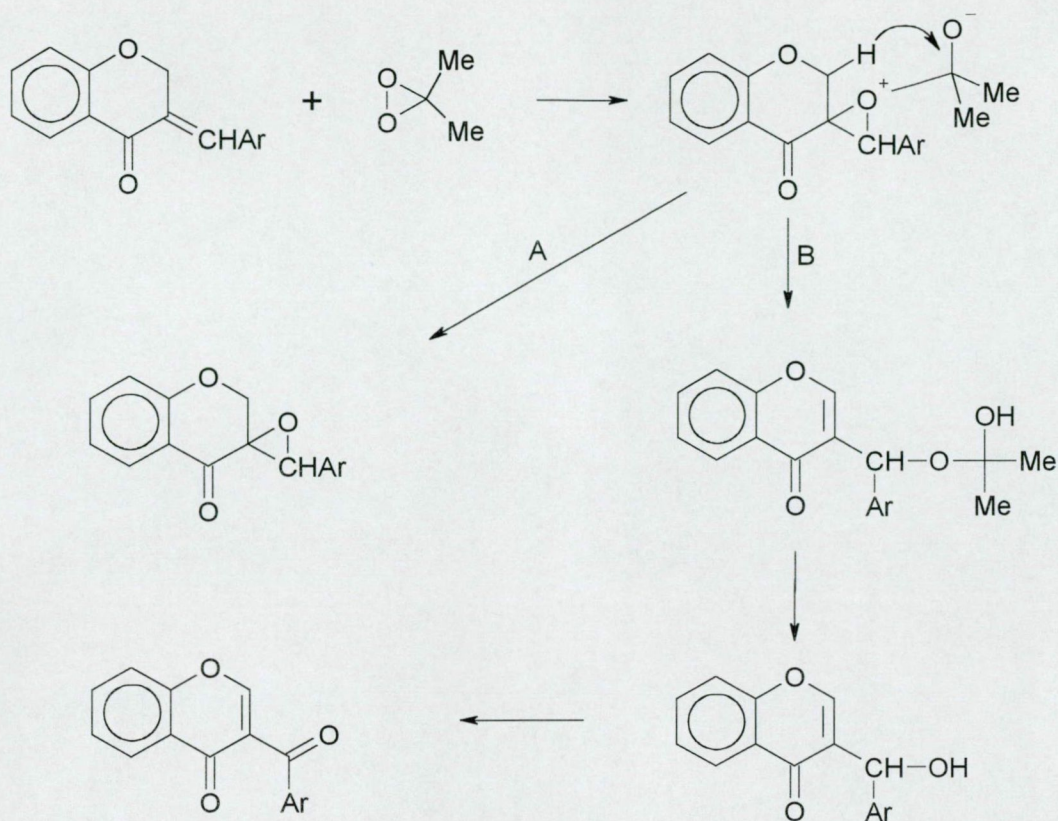
Az izolált reakciótermékek szerkezetét és térszerkezetét különböző NMR-spektroszkópiai módszerek kombinált alkalmazásával határoztuk meg.⁷⁰ Ennek során egyértelműen igazoltuk, hogy az *E*-izomerekből kizárólag *transz*-spiroepoxidok, míg a *Z*-vegyületekből csak *cisz*-spiroepoxidok képződtek. Meghatároztuk a hattagú heterogyűrű domináns konformerjét is.⁷⁰ Annak ellenére, hogy a 3-aryl-kromon képződése miatt csak közepes kitermeléssel nyerhetők az epoxidok, 3-arylidén-kromanonokból *cisz*-spiroepoxidok teljes diasztereoselektivitással történő előállítására csak ez az eljárás áll rendelkezésre.



R: H, Me, OMe, OEt, Cl, Br

24. ábra

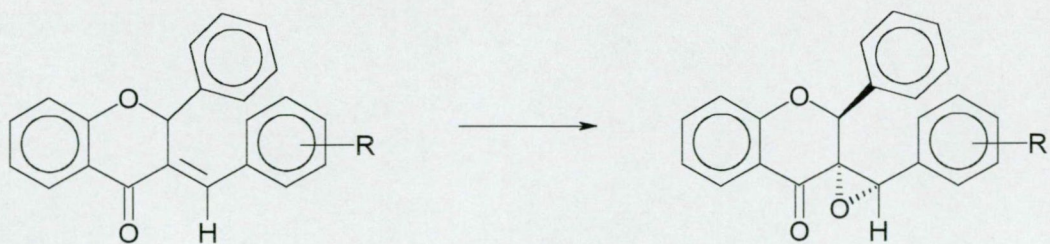
A spiroepoxid és a 3-aroil-kromon párhuzamos képződésének általunk javasolt mechanizmusát a 25. ábrán szemléltetjük. Feltételezésünk szerint, a dimetil-dioxirán addíciója eredményeként létrejövő közös intermedierből alakul ki mindkét termék. Egy aceton molekula kilépésével létrejön az epoxid (*A* út). Míg hidrogén-vándorlással képződhet egy hemiacetál (*B* út), ami aceton vesztésével 3-(α -hidroxi-benzil)-kromont eredményez, melyet az oldatban jelen levő dimetil-dioxirán 3-aroil-kromonná oxidálhat (25. ábra).⁷⁰



25. ábra

A 3-arilidén-flavanonok *E*- és *Z*-izomerjei is régóta ismert vegyületek.^{1,8,9} Epoxidálásukat különféle oxidálószerekkel (lúgos hidrogén-peroxid,^{71,72} nátrium-hipoklorit^{71,73} és *m*-klór-perbenzoesav^{71,72}) is elvégezték és minden esetben a megfelelő spiroepoxidok diasztereomer keverékéhez jutottak, azaz a lúgos vagy savas körülmények között végzett epoxidálási reakciók nem alkalmasak a 3-arilidén-flavanonok epoxidjainak teljes sztereoszelektivitással történő előállítására. Ezért is tartottuk célszerűnek a semleges körülmények között használható, izolált dioxiránok, éspedig dimetil-dioxirán és metil-trifluormetil-dioxirán alkalmazhatóságának részletes vizsgálatát.

Amennyiben *E*-3-arilidén-flavanonokat reagáltattunk izolált dimetil-dioxiránnal, jó kitermeléssel és teljes diasztereoszelektivitással nyertünk *transz,transz*-spiroepoxidokat (26. ábra).⁷⁴ Ha oxidálószerként a lényegesen érélyesebb metil-trifluormetil-dioxiránt alkalmaztuk, az esetenként közel húsznapos reakcióidő 5-8 órára csökkent és lényegesen kevesebb oxidálószer kellett alkalmazni. A kétféle oxidálószer használata esetében egyéb eltérést nem tapasztaltunk. A fenilcsoport szubsztituensei közül az elektronszívó csoportok növelték meg a reakcióidőt a kettős kötés elektronsűrűségének csökkentése révén, amint azt az egyéb exociklusos α,β -telítetlen ketonok epoxidálásakor is tapasztaltuk.



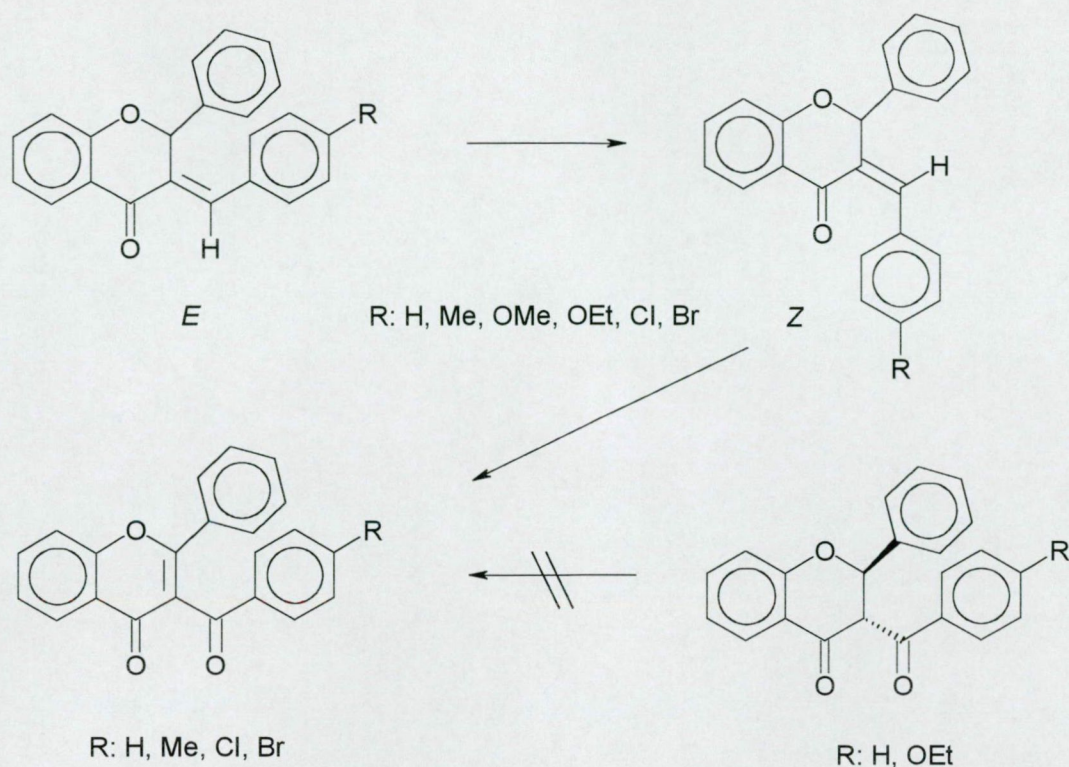
R: H, 2-Me, 4-Me, 2-OMe, 4-OMe, 4-OEt, 4-Cl, 4-Br, 4-CN

26. ábra

Az előállított epoxidok szerkezetét és térszerkezetét különböző NMR-spektroszkópai módszerek kombinált alkalmazásával határoztuk meg. A szerkezetigazolás érdekében elvégeztük valamennyi ^1H - és ^{13}C -NMR jel hozzárendelését. A kiralitáscentrumok relatív konfigurációját pedig NOE differencia mérésekkel igazoltuk. Elvégeztük az epoxidok konformációs analízisét is.⁷⁴

A Z-3-aryliden-flavanonok dimetil-dioxirános epoxidálása (az *E*-izomereknél alkalmazott reakciókörülmények között) minden esetben összetett reakcióelegyhez vezetett, melyben a várt epoxidot nem tudtuk kimutatni. E helyett rendszerint a megfelelő 3-aroil-flavont izoláltunk (27. ábra).⁷⁴ 3-Aroil-flavonokat korábban 3-aryliden-flavanonok autooxidációjával állítottak elő.⁷⁵⁻⁷⁷ Úgy véljük, hogy esetünkben a 3-aroil-flavonok képződése a Z-3-aryliden-flavanonok dioxirán által iniciált gyökös autooxidációjával értelmezhető. Két szubsztrátumból *transz*-3-benzoil-flavanont is izoláltunk (27. ábra).⁷⁴ E flavanon-származék képződésének értelmezése további kísérleti adatokat igényel.

Z-3-aryliden-flavanonokat metil-trifluormetil-dioxiránnal is oxidáltunk, de ezek a kísérletek sem szolgáltatottak epoxidokat. A reakcióelegyhez adagolt metil-trifluormetil-dioxirán igen gyorsan elbomlott, ami egy gyökös folyamatra utal. Az oxidálószer bomlását molekuláris oxigén alkalmazásával vissza lehetett szorítani, ez viszont a szubsztrátum felhasználását is jelentősen lassította.



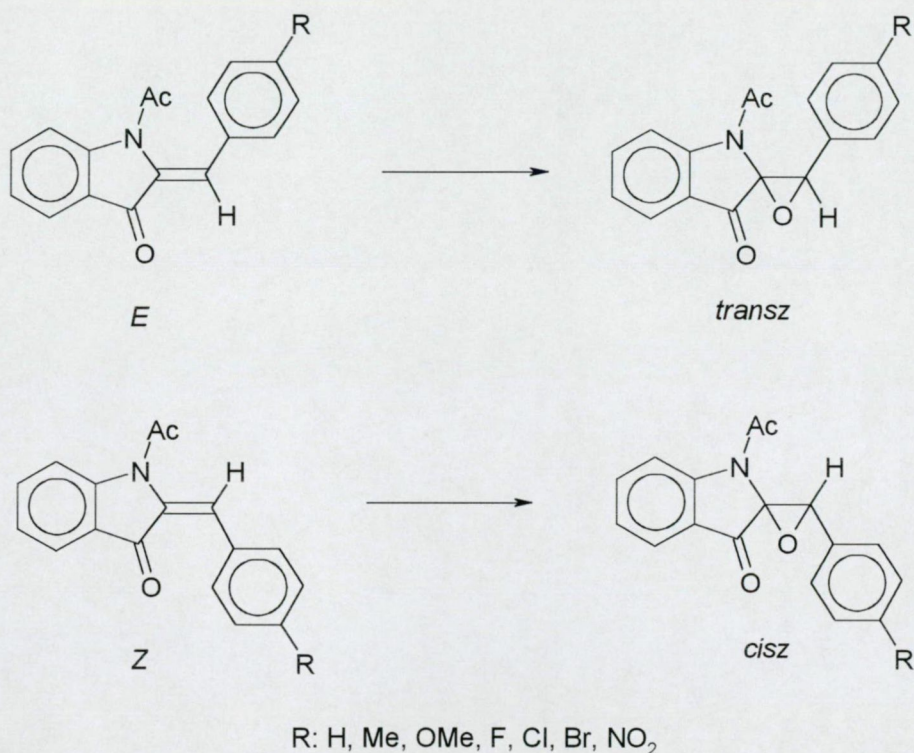
27. ábra

A 3-arilidén-flavanonok körében dioxiránokkal végzett kísérleteink eredményeit a következőkben foglalhatjuk össze. Dioxirános oxidációval *E*-3-arilidén-flavanonokból jó kitermeléssel és teljes diasztereoszelektivitással lehet *transz,transz*-spiroepoxidokat szintetizálni. Ezt a nagyfokú sztereoszelektivitást azzal értelmezzük, hogy a viszonylag nagy térkitöltésű oxidálószer csak a C-2 szénatomhoz kapcsolódó fenilcsoporttal ellentétes oldalról támadhatja meg a kettős kötést, ami *transz,transz*-spiroepoxid képződéséhez vezet. Tehát *E*-3-arilidén-flavanonok dioxiránokkal teljes sztereoszelektivitással epoxidálhatók. Ezt eddig egyéb oxidálószerrel nem sikerült elérni. A *Z*-izomerek esetében viszont az aril-metilén egységben található fenilcsoport szabad rotációja miatt a kettős kötés mindkét oldala gátolt a nagy térkitöltésű dioxirán számára, így nem is történhet epoxidálás. Ezért a *Z*-izomerek sztereoszelektív epoxidálására újabb reagensek alkalmazhatóságát kell megvizsgálni.

A 3-arilidén-kromanonok és -flavanonok körében dimetil-dioxiránnal végzett sikeres epoxidálási kísérleteink azt igazolják, hogy ez az oxidálószer olyan exociklusos α,β -telítetlen ketonok esetében is igen jól alkalmazható, amikor az aril-metilén-csoport egy oxigén heteroatomot tartalmazó heterogyűrűhöz kapcsolódik. Ezt a megfigyelésünket alátámasztja a néhány auron hasonló reakciókörülmények között végrehajtott sikeres epoxidálása is.⁷⁸

A dioxiránok epoxidálásra történő felhasználása szempontjából a nitrogéntartalmú vegyületek kritikus szubsztrátumok. Ennek az az oka, hogy a nitrogénatom oxidálásával N-

oxidok képződnek, amelyek gyökös átalakulásuk révén elbontják az oxidálószer, így akadályozva meg az epoxidgyűrű kialakulását. Ezért is tartottuk fontosnak nitrogén heteroatomot tartalmazó exociklusos α,β -telítetlen ketonok dimetil-dioxiránnal végrehajtott epoxidálásának vizsgálatát. Erre a célra igen alkalmas szubsztrátumoknak bizonyultak az 1-acetil-2-aryliden-1*H*-indol-3(2*H*)-onok *E*- és *Z*-izomerjei. E vegyületeket izolált dimetil-dioxiránnal reagáltattuk és jó kitermeléssel, valamint teljes diasztereoselektivitással nyertük a megfelelő *cisz*-, illetve *transz*-spiroepoxidokat (28. ábra).⁷⁹ Eredményeink egyben azt is igazolják, hogy ha a nitrogénatom egy savamid funkcióscsoport része, nem kell N-oxid képződésével számolni és nem áll fenn az oxidálószer gyökös lebomlásának a veszélye. Az előállított epoxidok szerkezetét és térszerkezetét NMR-spektroszkópiai mérésekkel igazoltuk.⁷⁹



28. ábra

Az exociklusos α,β -telítetlen ketonok körében dioxiránokkal végzett epoxidálási kísérleteink eredményeinek összegzéseként úgy véljük, hogy ezek az oxidálószer sok esetben igen előnyösen alkalmazhatók teljes diasztereoselektivitással végrehajtott epoxidálásra.

Értekezésem 2. fejezetében ismertetett eredményeinkkel azt kívántam bemutatni, hogy az exociklusos α,β -telítetlen ketonok sokoldalúan hasznosítható intermedierek elsősorban nitrogén heteroatomot tartalmazó, összetett heterociklusos vegyületek sztereoselektív

szintéziséhez. A dioxiránok felhasználásával előállított sztereohomogén epoxidok pedig számos, további kémiai átalakításhoz lehetnek értékes kiindulási anyagok. Az exociklusos α,β -telítetlen ketonok körében tervezett további munkáink elsősorban epoxidjaik kémiai átalakításaira irányulnak.

Irodalom

(2. Fejezet)

1. A. Lévai, E.H. Hetey: *Pharmazie*, **33**, 378 (1978).
2. A. Lévai, J.B. Schág: *Pharmazie*, **34**, 749 (1979).
3. A. Lévai, Z. Szabó: *Pharmazie*, **47**, 56 (1992).
4. A. Lévai, Á. Szöllősy, G. Tóth: *Acta Chim. Hung.*, **128**, 359 (1991).
5. A. Lévai, Z. Dinya, J.B. Schág, G. Tóth, Á. Szöllősy: *Pharmazie*, **36**, 465 (1981).
6. Á. Szöllősy, G. Tóth, A. Lévai: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **108**, 357 (1981).
7. O. Azzolina, G. Desimoni, V. Di Toro, V. Ghislandi, G. Tacconi: *Gazz. Chim. Ital.*, **105**, 971 (1975).
8. D.D. Keane, K.G. Marathe, W.I. O'Sullivan, E.M. Philbin, R.M. Simons, P.C. Teague: *J. Org. Chem.*, **35**, 2286 (1970).
9. D.D. Dhavale, P. Joshi, K.G. Marathe: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 449.
10. J.J. Bierne, W.I. O'Sullivan: *Proc. R. Irish Acad.*, **77b**, 331 (1977).
11. W. Adam, J. Halász, Z. Jám bor, A. Lévai, C. Nemes, T. Patonay, G. Tóth: *Monatsh. Chem.*, **127**, 683 (1996).
12. G. Tóth, A. Lévai, Á. Szöllősy, H. Duddeck: *Tetrahedron*, **49**, 863 (1993).
13. A. Lévai, Cs. Nemes, T. Patonay: *Heterocycl. Commun.*, **5**, 441 (1999).
14. G. Tóth, J. Halász, A. Lévai, Cs. Nemes, T. Patonay: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 547.
15. G. Tóth, Á. Szöllősy, A. Lévai, Gy. Oszbach, W. Dietrich, H. Kühne: *Magn. Reson. Chem.*, **29**, 801 (1991).
16. L.I. Smith, W.B. Pings: *J. Org. Chem.*, **2**, 23 (1937).
17. S.G. Gathe, R. Kaushal, S.S. Deshapande: *J. Indian Chem. Soc.*, **27**, 633 (1950).
18. I.A. Aleksandrova, N.A. Dorofeeva, A.V. Chernova, V.K. Khairullin: *Zh. Org. Khim.*, **14**, 1974 (1978).
19. G.H. Sayed, H. Kjos en: *Indian J. Chem.*, **19B**, 980 (1980).
20. A.L. Tőkés, Á. Szöllősy, G. Tóth, A. Lévai: *Acta Chim. Hung.*, **112**, 335 (1983).

21. A. Lévai: *Monatsh. Chem.*, **126**, 1245 (1995).
22. A. Lévai, Z. Cziáky, J. Jekő, Z. Szabó: *Indian J. Chem.*, **35B**, 1091 (1996).
23. A. Mustafa, M.K. Hilmy: *J. Chem. Soc.*, **1951**, 3254.
24. A.K. Fateen, M.M. Ali: *Indian J. Chem.*, **10B**, 968 (1972).
25. A.K. Fateen, A.M. Kaddah: *Rev. Roum. Chim.*, **23**, 791 (1978).
26. G. Tóth, Á. Szöllősy, A. Lévai, G. Kotovych: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 1895.
27. G. Tóth, A. Lévai, H. Duddeck: *Magn. Reson. Chem.*, **30**, 235 (1992).
28. G. Tóth, A. Lévai, Á. Szöllősy, H. Duddeck: *Tetrahedron*, **49**, 863 (1993).
29. A. Lévai, A.M.S. Silva, T. Patonay, J.A.S. Cavaleiro: *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 1215 (1999).
30. A. Lévai, T. Patonay: *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 747 (1999).
31. G. Tóth, A. Lévai, Z. Dinya, G. Snatzke: *Tetrahedron*, **47**, 8119 (1991).
32. Z. Dinya, M. Lipták, A. Lévai, G. Tóth, K. Vékey: *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **6**, 626 (1992).
33. A.E. Sammour: *Tetrahedron*, **20**, 1067 (1964).
34. M.G. Joshi, K.N. Wodadkar: *Indian J. Chem.*, **20B**, 1090 (1981).
35. S.P. Sachchar, A.K. Singh: *J. Indian Chem. Soc.*, **42**, 142 (1985).
36. N. Mishriky, F.M. Asaad, Y.A. Ibrahim, A.S. Girgis: *Pharmazie*, **51**, 544 (1996).
37. T. Lóránd, D. Szabó, A. Földesi, L. Párkányi, A. Kálmán, A. Neszmélyi: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 481.
38. N.R. E-Rayyes, A. Al-Jawhary: *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 135 (1986).
39. N.K. Sangwan: *J. Chem. Research (S)*, **1987**, 22.
40. N.R. El-Rayyes, N.H. Nahtiti: *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 209 (1989).
41. G. Tóth, Á. Szöllősy, T. Lóránd, T. Kónya, D. Szabó, A. Földesi, A. Lévai: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 319.
42. Á. Szöllősy, G. Tóth, T. Lóránd, T. Kónya, F. Aradi, A. Lévai: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, 489.
43. T. Lóránd, F. Aradi, Á. Szöllősy, G. Tóth, T. Kónya: *Monatsh. Chem.*, **127**, 971 (1996).
44. A. Lévai, Á. Szöllősy, G. Tóth: *J. Chem. Research (S)*, **1985**, 392.
45. A. Lévai: *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 13 (1998).
46. A. Lévai: *Heterocycl. Commun.*, **5**, 151 (1999).
47. T. Lóránd, D. Szabó: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **94**, 363 (1977).
48. T. Lóránd, D. Szabó, A. Földesi, G. Osske: *Pharmazie*, **39**, 535 (1984).
49. T. Lóránd, D. Szabó, A. Neszmélyi: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **93**, 51 (1977).

50. T. Lóránd, D. Szabó, A. Földesi: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **111**, 305 (1982).
51. N.R. El-Rayyes, H.M. Ramadan: *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 589 (1987).
52. A. Lévai: *Monatsh. Chem.*, **122**, 691 (1991).
53. W. Ried, P. Stahlhofen: *Chem. Ber.*, **90**, 815 (1957).
54. W. Ried, E. Turinus: *Chem. Ber.*, **92**, 2902 (1959).
55. V.D. Orlov, N.K. Kolos, F.G. Yaremenko, V.F. Lavrushin: *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1980**, 697.
56. V.D. Orlov, N.K. Kolos, S.M. Desenko, V.F. Lavrushin: *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1982**, 830.
57. A. El-Hamid Attia, M. Michael: *Gazz Chim. Ital.*, **112**, 387 (1982).
58. K. Hideg, O. Hideg-Hankovszky: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **75**, 137 (1973).
59. F. Eiden, G. Héja: *Ger. Offen.*, **1975**, 2,343,528; *Chem. Abstr.*, **83**, 43395 (1975).
60. G. Tóth, A. Lévai, Á. Szöllősy: *Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 803.
61. G. Tóth, Á. Szöllősy, A. Lévai, H. Duddeck: *Org. Magn. Reson.*, **20**, 133 (1982).
62. A. Lévai: *Sci. Pharm.*, **64**, 523 (1996).
63. A. Lévai: *Heterocycl. Commun.*, **3**, 211 (1997).
64. W. Adam, J. Halász, Zs. Jám bor, A. Lévai, Cs. Nemes, T. Patonay, G. Tóth: *Monatsh. Chem.*, **127**, 683 (1996).
65. W. Adam, J. Halász, Zs. Jám bor, A. Lévai, Cs. Nemes, T. Patonay, G. Tóth: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1996**, 395.
66. J. Halász, G. Tóth, A. Lévai, Cs. Nemes, Zs. Jám bor: *J. Chem. Research (S)*, **1994**, 326.
67. G. Tóth, J. Halász, S. Boros, A. Lévai, Cs. Nemes, T. Patonay: *Magn. Reson. Chem.*, **34**, 932 (1996).
68. O. Dann, H. Hofmann: *Chem. Ber.*, **95**, 1446 (1962).
69. H. Hofmann, H. Westernacher: *Chem. Ber.*, **102**, 205 (1969).
70. W. Adam, J. Halász, A. Lévai, Cs. Nemes, T. Patonay, G. Tóth: *Liebigs Ann. Chem.*, **1994**, 795.
71. J.R. Doherty, D.D. Keane, K.G. Marathe, W. O'Sullivan, E.M. Philbin, R.M. Simons, P.C. Teague: *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 441.
72. D.D. Keane, W.I. O'Sullivan, E.M. Philbin, R.M. Simons, P.C. Teague: *Tetrahedron*, **26**, 2533 (1970).
73. D.D. Keane, W.I. O'Sullivan, E.M. Philbin, R.M. Simons, P.C. Teague: *Tetrahedron*, **27**, 3535 (1971).
74. Cs. Nemes, A. Lévai, T. Patonay, G. Tóth, S. Boros, J. Halász, W. Adam, D. Golsch:

J. Org. Chem., **59**, 900 (1994).

- 75. V.P. Dhande, P. Thakwani, K.G. Marathe: *Tetrahedron*, **44**, 3015 (1988).
- 76. H.M. Chavla, S.K. Sharma: *Synth. Commun.*, **20**, 301 (1990).
- 77. H.M. Chavla, S.K. Sharma: *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **127**, 656 (1990).
- 78. W. Adam, L. Hadjirapoglou, A. Lévai: *Synthesis*, **1992**, 436.
- 79. W. Adam, A. Lévai, J.Y. Mérour, Cs. Nemes, T. Patonay: *Synthesis*, **1997**, 268.

3. 1,4- és 1,5-Benzoxazepinek szintézise

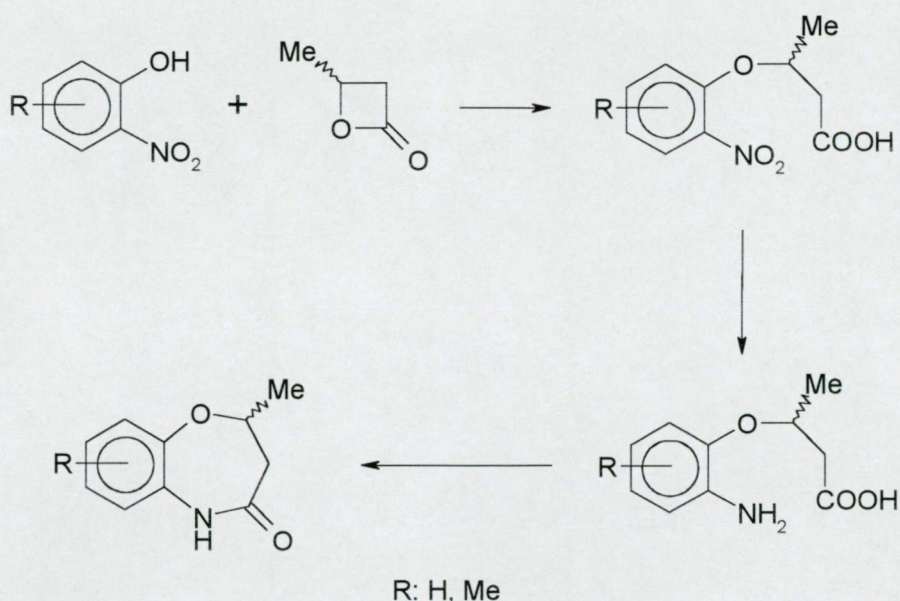
A benzodiazepinek sikeres gyógyászati alkalmazása számos szerves kémiai kutatáshoz szolgált ösztönzésül, így például a benzoxazepinek iránt is felkeltette az érdeklődést és ennek eredményeként különféle eljárásokat dolgoztak ki különböző benzoxazepin izomerek előállítására.¹ Az eddigiekben leggyakrabban tanulmányozott izomerek az 1,4- és 1,5-benzoxazepinek. Munkánk során mi is ilyen típusú benzoxazepinek szintézisével és kémiai átalakításaival foglalkoztunk. Értekezésem benzoxazepinekkel kapcsolatos, jelen fejezetében két témakörben, éspedig optikailag aktív 1,5-benzoxazepinek szintézisével és kiroptikai sajátságai tanulmányozásával, valamint 2,2-dimetil-benzoxazepinek előállításával kapcsolatos eredményeinket foglaltam össze.

3.1. Optikailag aktív 1,5-benzoxazepinek előállítása és kiroptikai sajátságai

Optikailag aktív benzoxazepinekkel kapcsolatban kevés adat található az irodalomban. Első képviselőjüket egy cukorszármazék és 2-amino-fenol reakciójával állították elő 1980-ban.² Később angiotenzint konvertáló enzim inhibitor hatású 2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4(5*H*)-onokat szintetizáltak természetes eredetű aminosavak felhasználásával.³ Legutóbb pedig optikailag aktív 1,4-benzoxazepineket is szintetizáltak.^{4,5}

A Ruhr Egyetem Strukturkémiai Tanszékével (Bochum, Németország) az 1980-as években végeztünk közös kutatómunkát optikailag aktív 2,3-dihidro-2-metil-1,5-benzoxazepinek szintézise és kiroptikai sajátságainak tanulmányozása területén. A vegyületek szintézisét elsősorban a Kossuth Lajos Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékén, míg a cirkuláris dikroizmus (CD) méréseket a Ruhr Egyetemen végeztük. Közös kutatómunkánk során eljárást kívántunk kidolgozni olyan, korábban ismeretlen, optikailag aktív 1,5-benzoxazepinek előállítására, melyek alkalmas vegyületek lehetnek a kiroptikai sajátságok vizsgálatához is. Munkánkat megelőzően benzoxazepinek kiroptikai sajátságait nem vizsgálták. Célkitűzéseink megvalósításához igen alkalmas vegyületeknek tűntek az aromás gyűrűben különbözően szubsztituált 2,3-dihidro-2-metil-1,5-benzoxazepinek.

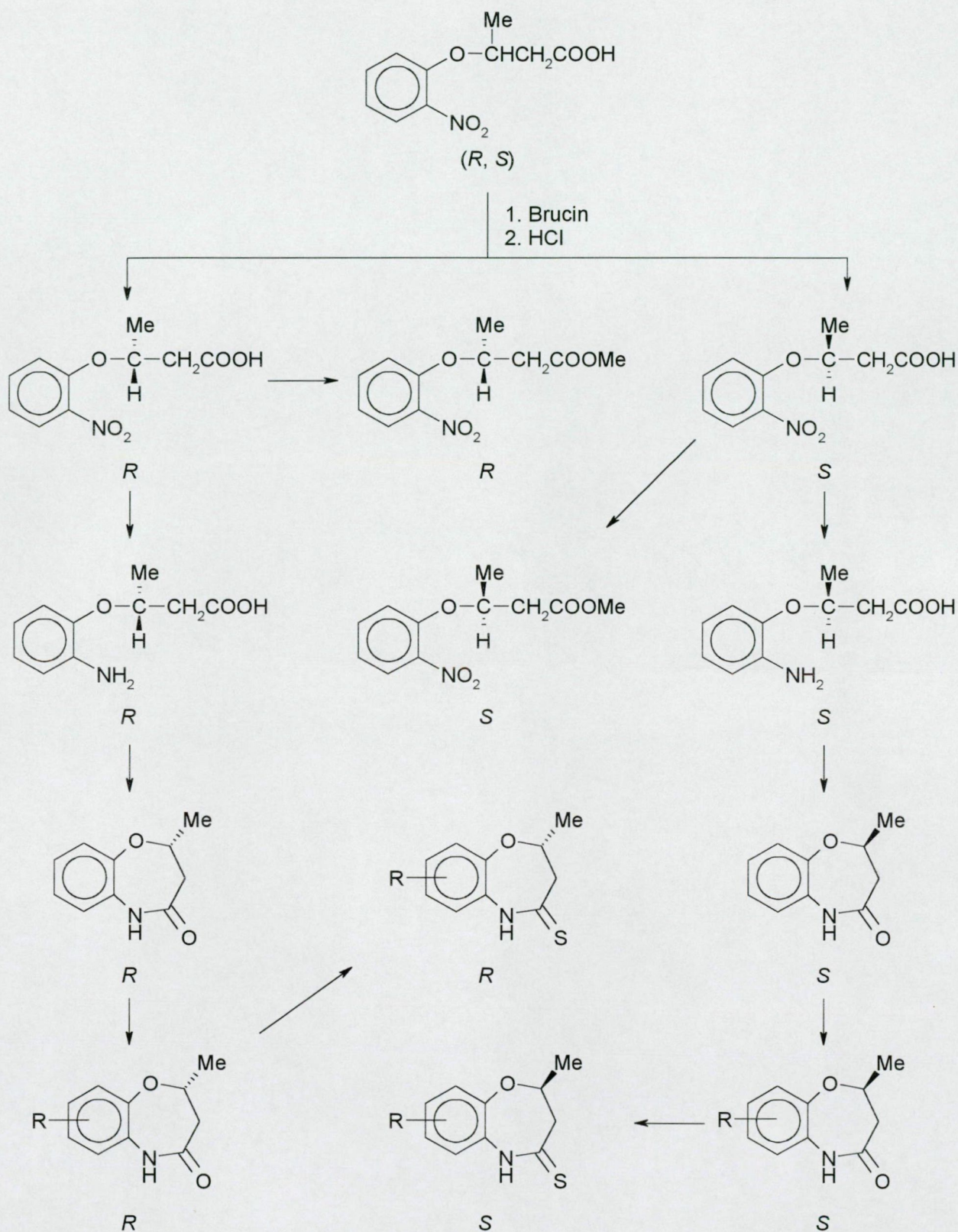
A tervezett optikailag aktív 1,5-benzoxazepinek előállítását elvileg többféleképpen is megoldhattuk volna. Szóba jöhetnek enantioszelektív szintézisek, illetve racémátok rezolválásán alapuló eljárások. Mi ez utóbbi megoldásokat választottuk úgy, hogy olyan új szintézis-módszert dolgoztunk ki, amely a rezolválás szempontjából kedvező funkcióscsoportot tartalmazó közbenső termék rezolválásán alapul (29. ábra).⁶



29. ábra

2-Nitro-fenolok és β -butirolakton reakciójával 3-(2-nitro-fenoxi)-vajsavakat állítottunk elő, amelyeket katalitikus hidrogénezéssel 3-(2-amino-fenoxi)-vajsavakká alakítottunk át. Az így nyert amino-karbonsavakat vízmentes diklór-metánban diciklohexil-karbodiimiddal szobahőmérsékleten, illetve forró toluolos oldatban alakítottunk át 2,3-dihidro-2-metil-1,5-benzoxazepin-4(5H)-onokká.⁶ Ezzel rezolválásra is alkalmas intermediereként amino- valamint nitro-karbonsavak álltak rendelkezésünkre (29. ábra).

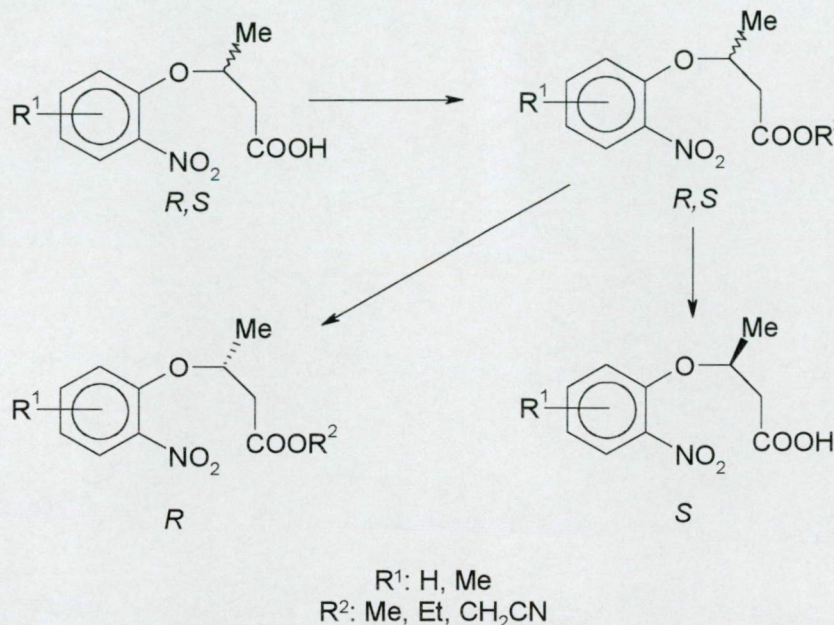
Néhány tájékoztató kísérlet tapasztalatai alapján, a nitro-karbonsavak brucinsói tűntek rezolválásra célszerűen használható anyagoknak. A (-)-brucinnal képzett sókat etanolból történő többszöri kristályosítással rezolváltuk. Az optikailag aktív enantiomereket acetonos oldatban, sósavval szabadítottuk fel a brucinsókból (30. ábra).⁷ Az optikailag aktív karbonsavak metil-észtereit vízmentes metanolban, kénsav jelenlétében állítottuk elő. Ezekre az észterekre az optikai tisztaság meghatározásához volt szükségünk. Az optikai tisztaságot optikailag aktív shift-reagens alkalmazásával, ¹H-NMR mérésekkel határoztuk meg. Ezt a vizsgálatot csak ezekkel az észterekkel lehetett elvégezni, mert az egyéb vegyületek – a végtermékeket is beleértve – elbontották az optikailag aktív shift-reagenst.



30. ábra

A „tradicionális rezolválás” mellett, megoldottuk a nitro-karbonsavak enzimmel katalizált, kinetikus rezolválását is (31. ábra).⁸ Ennek során a nitro-karbonsavak metil-, etil- és ciano-metil-észterét hidrolizáltuk különböző forrásokból származó lipáz enzimekkel. A

legjobb rezolválási eredményeket a *Pseudomonas fluorescens* és a *Pseudomonas sp.* lipáz enzimekkel érték el. Az észterek közül a ciano-metil-észterek reaktívabbak voltak mint a metil- vagy az etil-észterek. Ezek az enzimek minden esetben az *S*-enantiomert hidrolizálták el, így az *R*-enantiomerek maradtak vissza észter formájában. Az észtereket és a hidrolízis során keletkezett karbonsavakat oszlopkromatográfia segítségével választottuk szét. Az enantioszelektivitás minden esetben magas fokú vagy teljes volt.



31. ábra

Az optikailag tiszta nintro-karbonsav enantiomerek etanolos oldatban, palládium-szén katalizátor alkalmazásával végrehajtott hidrogénezése a megfelelő optikailag aktív aminosavakat szolgáltatva, melyeket forró toluolos oldatban vagy diklór-metános oldatban, diciklohexil-karbodiimid jelenlétében, szobahőmérsékleten alakítottunk át optikailag aktív 2,3-dihidro-2-metil-1,5-benzoxazepin-4(5*H*)-onokká. A gyűrűzárással nyert 1,5-benzoxazepinek további kémiai átalakításával számos, új optikailag aktív 1,5-benzoxazepint állítottunk elő (30. ábra).⁷

Az előállított új vegyületek szerkezetét IR-, ¹H- és ¹³C-NMR, valamint tömegspektroszkópiai mérésekkel igazoltuk. Az optikailag aktív vegyületek kiralitáscentrumának abszolút konfigurációját pedig szerkezetigazoló kémiai szintézisen alapuló kémiai korreláció segítségével és cirkuláris dikroizmus (CD) mérésekkel határoztuk meg.^{9,10} A kémiai korrelációhoz szükséges referencia vegyületet, a 3(*R*)-(2-nitro-fenoxi)-vajsavat (30. ábra) az ismert abszolút konfigurációjú 3(*R*)-hidroxi-vajsav és 2-nitro-fluor-benzol reakciójával állítottuk elő.⁷ Az abszolút konfiguráció röntgendiffrakciós analízissel történő meghatározására alkalmas kristályt nem sikerült készíteni sem a közbenső termékekből, sem

az optikailag aktív 1,5-benzoxazepinekből. A szerkezetigazoló kémiai szintézissel előállított 3(*R*)-(2-nitro-fenoxi)-vajsav cirkuláris dikroizmus spektruma szolgált egy lehetséges referenciaként az optikailag aktív nyílt láncú intermedierek kiralitás centruma abszolút konfigurációjának meghatározásához.⁹ A 320-340 nm közötti tartományban mért Cotton-effektus előjele az *R*-enantiomerek esetében mindig negatív, míg az *S*-enantiomerek CD-spektrumában pozitív volt. Az így nyert abszolút konfiguráció adatokat egy másik összehasonlító CD-méréssel is megerősítettük. A megfelelő optikailag aktív amino-karbonsav dezaminálásával nyert optikailag aktív 3-fenoxi-vajsav metil-észterének CD-spektrumát összehasonlítottuk az ismert abszolút konfigurációjú 3(*S*)-feniltio-vajsav CD-spektrumával.⁹ Mindkét vegyület esetében egy pozitív CD maximumot mértünk a 260-280 nm közötti tartományban, ami a két analóg vegyület kiralitáscentrumának azonos abszolút konfigurációjára utal.

Tekintettel arra, hogy az optikailag aktív amino-karbonsavak 2,3-dihidro-2-metil-1,5-benzoxazepin-4(5*H*)-onokká történő gyűrűzárása során a kiralitáscentrumon nem történik változás, az így nyert optikailag aktív 1,5-benzoxazepinek abszolút konfigurációja megegyezik a nyílt láncú intermedierek abszolút konfigurációjával.¹⁰ Az aromás gyűrűn végzett kémiai átalakítások, illetve a ciklikus amidok tioamidokká alakítása sem érintették a kiralitáscentrumot. Az aromás gyűrűbe bevitt szubsztituensek többsége nem idézett elő számottevő változást a CD-spektrum karakterében, ami egyben azt is igazolja, hogy a kiralitás centrum abszolút konfigurációja nem változott meg a kémiai átalakítások során. Jelentősebb változást a C-7 szénatomra egy amino- vagy nitrocsoport bevitele okozott. Azonban ez a változás sem az abszolút konfiguráció megváltozásának a következménye, inkább a kromofor módosulásával függ össze. Az amid → tioamid átalakítás a CD-spektrum teljes megváltozását eredményezte, ami szintén a kromofor megváltozásával függhet össze.

3.2. 2,3-Dihidro-2,2-dimetil-benzoxazepinek előállítása

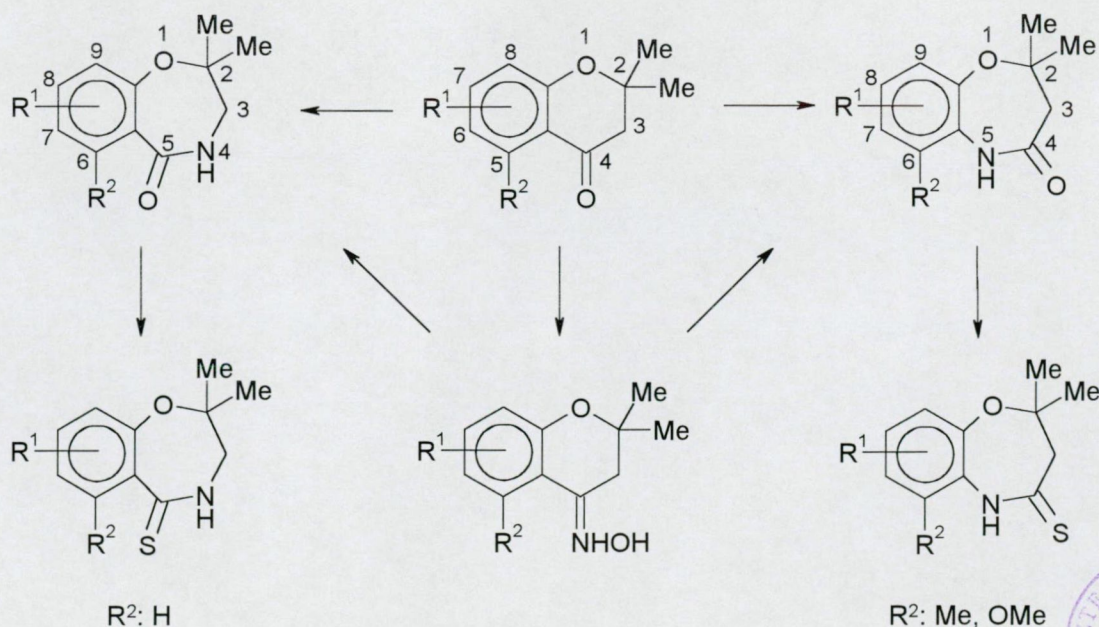
Értekezésem 1. fejezetében már említettem, hogy az Alkaloida Vegyészeti Gyár az 1980-as évek végén abbahagyta a 2,2-dimetil-2*H*-kromének növényvédő szerekké történő fejlesztésére irányuló kutatásait. Ezért az e vegyületek szintéziséhez intermediereként használt 2,2-dimetil-kromanonokat egyéb célokra kívánták hasznosítani. Egy ilyen lehetőségként kínálkozott 2,3-dihidro-2,2-dimetil-benzoxazepinekké történő átalakításuk. Ugyanis a benzoxazepinek a gyógyszerkutatás szempontjából ígéretes vegyületek. Ezt a célkitűzésünket

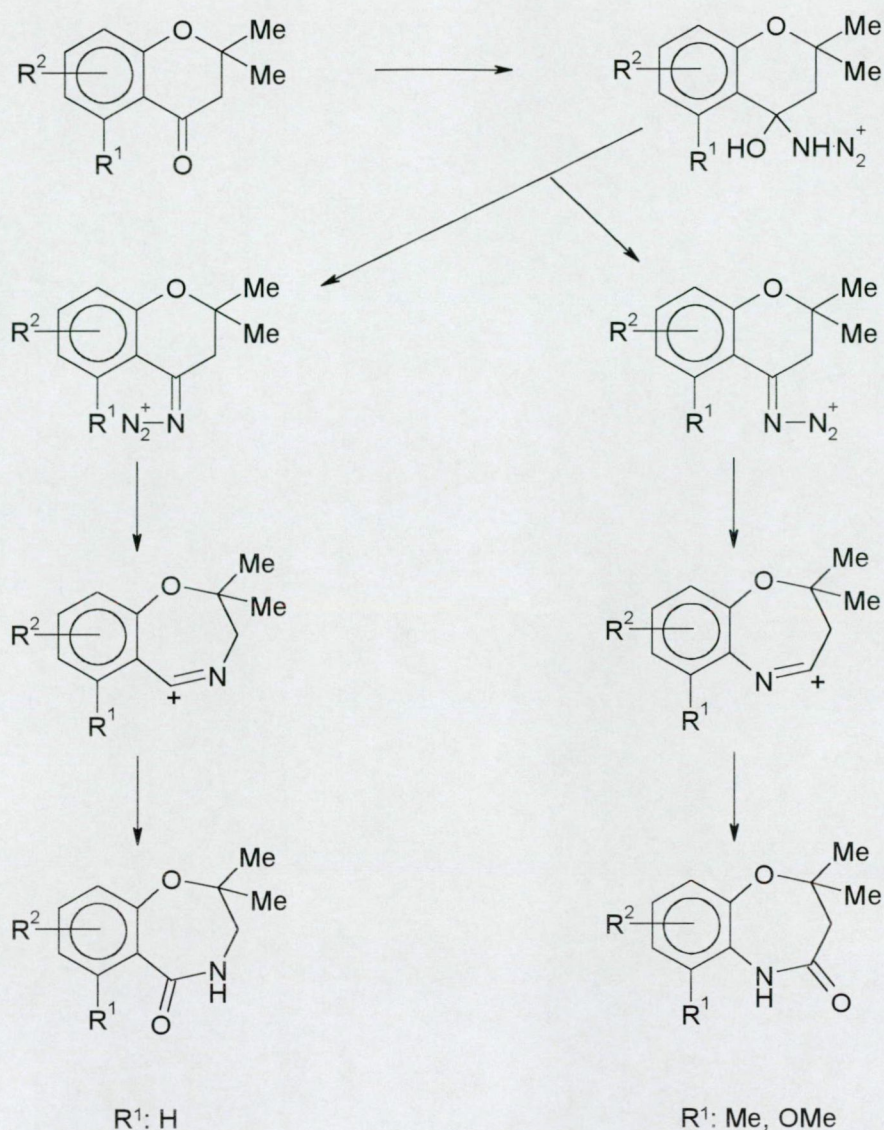
az is indokolta, hogy a 2,2-dimetil-benzoxazepineknek – a mi munkánkat megelőzően – csak néhány képviselőjét publikálták a szakirodalomban.¹¹⁻¹³

A 2,2-dimetil-kromanonok 2,3-dihidro-2,2-dimetil-benzoxazepinekké történő átalakítására két eljárás jöhet szóba, éspedig a Schmidt-reakcióval vagy a Beckmann-átrendeződéssel megvalósított gyűrűbővítés. A mi munkánkat megelőzően a 2,2-dimetil-kromanonok körében nem végeztek ilyen kémiai átalakításokat.

A kromanonok Schmidt-reakcióját több laboratóriumban is vizsgálták. Ennek során azt tapasztalták, hogy a C-5 szénatomon hidrogénatomot tartalmazó kromanonok, illetve flavanonok (2-fenil-kromanonok) hidrogén-aziddal végrehajtott gyűrűbővítése minden esetben 2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(4*H*)-ont szolgáltat főtermékként.¹⁴⁻¹⁸ Hasonló reakciókörülmények között az izoflavanon (3-fenil-kromanon) viszont 1,4- és 1,5-benzoxazepinek 2:1 arányú keverékét adta.¹⁹ Az 5-metil-kromanonok Schmidt-reakciója során viszont csak 2,3-dihidro-1,5-benzoxazepin-4(5*H*)-onokat tudtak izolálni, de csak igen alacsony kitermeléssel (3-5%).²⁰

A Schmidt-reakciók során az aromás gyűrűben különbözően szubsztituált 2,2-dimetil-kromanonokat ecetsavas oldatban, hidrogén-aziddal reagáltattunk és főtermékként 2,3-dihidro-2,2-dimetil-1,4-benzoxazepin-5(4*H*)-onokat kaptunk, ha a kiindulási kromanon C-5 szénatomjához hidrogénatom kapcsolódott (32. ábra).²¹ Ellenben a 2,2,5-trimetil-kromanonok, illetve a 2,2-dimetil-5,7-dimetoxi-kromanonok hasonló körülmények között vezetett reakciója 2,3-dihidro-2,2-dimetil-1,5-benzoxazepin-4(5*H*)-onokat adott főtermékként (32. ábra).²¹ Ezek az eredmények jól értelmezhetők a Schmidt-reakció ismert mechanizmusa alapján (33. ábra).^{18,22}



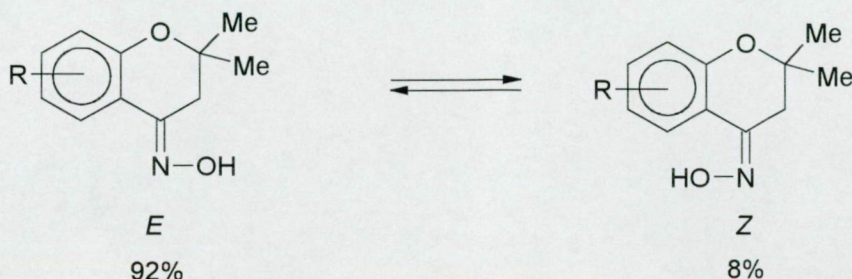


32. és 33. ábra

A Schmidt-reakció során egy meghatározó tényező a közbenső termékként szereplő iminodiazónium-ion térállása, mivel a diazónium-nitrogénhez *anti*-állású csoport vándorol. Ezért ha a *peri*-helyzetben hidrogénatom található, a nitrogénvesztéssel járó alkilvándorlás és az ezt követő vízfelvétel révén, 2,3-dihidro-2,2-dimetil-1,4-benzoxazepin-5(4*H*)-on képződik (33. ábra). Ellenben ha a kiindulási kromanon C-5 szénatomján egy metil- vagy egy metoxicsoprot található, arilvándorlással 2,3-dihidro-2,2-dimetil-1,5-benzoxazepin-4(5*H*)-on keletkezik főtermékként (33. ábra).²¹ Ez azzal magyarázható, hogy a *peri*-helyzetű metil- vagy metoxicsoprot szterikus gátlás révén akadályozza meg annak az iminodiazónium-ionnak a kialakulását, amelyik azután alkilvándorlást tenne lehetővé.

A kromanonok benzoxazepinekké alakítására egy másik lehetőség oximjaik Beckmann-átrendeződése. Ezt a jól ismert átrendeződést azonban csak néhány kromanon esetében vizsgálták.²³ Célszerűnek tartottuk ezért ilyen kísérleteket is végezni az általunk

tanulmányozott 2,2-dimetil-kromanonok körében. Az aromás gyűrűben különbözően szubsztituált 2,2-dimetil-kromanonokat forró etanol és víz elegyében hidroxil-ammal reagáltattuk és a megfelelő oximokat kaptuk (32. ábra).²⁴ Az oximok térállását ¹H- és ¹³C-NMR-mérésekkel határoztuk meg. Ennek alapján azt találtuk, hogy – az aromás rész szubsztituenseitől függetlenül – mindig az *E*-térállású oxim a főtermék, a *Z*-izomer csak minor komponensként fordul elő a keverékben (34. ábra).²⁴



34. ábra

Az előállított oximokat polifoszforsavval 1 órán át 50 °C-on reagáltattuk és a 32. árán feltüntetett 1,4-, illetve 1,5-benzoxazepineket kaptuk. A Beckmann-átrendeződés ismert mechanizmusa²⁵ értelmében, ha figyelembe vesszük, hogy a kiindulási oxim kb 92%-a *E*-izomer, főtermékként 2,3-dihidro-2,2-dimetil-1,5-benzoxazepin-4(5*H*)-on képződését várhatjuk. Azonban valamennyi olyan 2,2-dimetil-kromanon-oximból, amikor a C-5 szénatomhoz egy hidrogénatom kapcsolódott, főtermékként 2,3-dihidro-2,2-dimetil-1,4-benzoxazepin-5(4*H*)-ont nyertünk.²⁴ A reakcióelegyben vékonyréteg kromatográfiás vizsgálattal minor komponenseket is kimutattunk, azonban ezeket az anyagokat nem sikerült izolálni.

Ennek az ellentmondásnak a feloldása érdekében, savas közegben is felvettük az oximok NMR-spektrumait és azt találtuk, hogy sav hatására az *E* ↔ *Z* izomer egyensúly úgy módosul, hogy a *Z*-izomer aránya a 40%-ot is elérheti az elegyben. Ez azután lehetőséget ad arra, hogy a Beckmann-átrendeződés főtermékeként 2,3-dihidro-2,2-dimetil-1,4-benzoxazepin-5(4*H*)-on képződjön (32. ábra).²⁴ A 2,2,5-trimetil-kromanon-oximok esetében – a *peri*-helyzetű metilcsoport szterikus gátlása következtében – az *E* → *Z* izomerizáció gátolt, aminek eredményeként 2,3-dihidro-2,2,6-trimetil-1,5-benzoxazepin-4(5*H*)-onok képződnek főtermékként (32. ábra).²⁴

Kísérleti eredményeink azt igazolják, hogy e kromanonok Schmidt-reakciója²¹ és Beckmann-átrendeződése²⁴ főtermékként minden esetben azonos benzoxazepin izomert ad. A két előállításmód közül a Schmidt-reakció látszik előnyösebbnek, mivel ez kevesebb reakciólépésben és jobb összkitermeléssel vezet 2,3-dihidro-2,2-dimetil-benzoxazepin-

származékokhoz. A 2,2-dimetil-kromanonokból nyert 1,4- és 1,5-benzoxazepinek esetében, Lawesson-reagenssel végrehajtott amid \rightarrow tioamid átlakítással új benzoxazepineket is előállítottunk. (32. ábra).²¹

E vegyületek szerkezetét ^1H - és ^{13}C -NMR-mérésekkel igazoltuk. A 2,3-dihidro-2,2-dimetil-1,4-benzoxazepin-5(4*H*)-onok esetében 3,00-3,10 ppm között egy dublett szignált ($J = 6,0$ Hz) mértünk, amely egy szinguletté alakult át ha deutérium-oxidot adtunk az oldathoz. Az NH jel pedig eltűnt a spektrumból. Ez egyértelműen igazolja az 1,4-benzoxazepin szerkezetet. A 2,3-dihidro-2,2-dimetil-1,5-benzoxazepin-4(5*H*)-onok ^1H -NMR-spektrumában viszont egy szingulett CH_2 jelet detektáltunk a 2,40-2,50 ppm közötti tartományban, amely az NH csoport deuterálása hatására nem változott meg. Ez a megfigyelés pedig az 1,5-benzoxazepin szerkezettel van összhangban.

Az előállított 2,3-dihidro-2,2-dimetil-1,4-benzoxazepin-5(4*H*)-onok és 1,5-izomerjeik konformációs analízisét hőmérséklet-függő NMR-mérésekkel valósítottuk meg.²⁶ Eredményeink azt igazolják, hogy az 1,4- és 1,5-izomerek is két olyan kádkonformációban létezhetnek, amelyek átalakulhatnak egymásba. Az NMR-spektroszkópiai mérésekkel nyert adatokat AM1 számításokkal is alátámasztottuk.

A 2,2-dimetil-kromanonok benzoxazepinné alakításával kapcsolatos eredményeink összegzéseként megállapíthatjuk, hogy mind a Schmidt-reakció, mind pedig a Beckmann-átrendeződés igen jól használható eljárás 2,2-dimetil-benzoxazepinek megfelelő kromanonok gyűrűbővítésén alapuló előállítására. Az így nyert és a további kémiai átalakításokkal előállítható számos új benzoxazepin jól hasznosítható lehet a gyógyszerkutatásban.

Irodalom

(3. Fejezet)

1. A. Lévai: *Trends Heterocycl. Chem.*, **5**, 1 (1997).
2. J.M.J. Trochet, B. Gentile: *Helv. Chim. Acta*, **63**, 1779 (1980).
3. K. Itoh, M. Kori, Y. Inada, K. Nishikawa, Y. Kawamatsu, H. Sugihara: *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1128, 2078, 3747 (1986).
4. A.G. Schultz, D.J.P. Pinto, M. Welch: *J. Org. Chem.*, **53**, 1372 (1988).
5. A.G. Schultz, M. Macielag, P. Sundaraman, A.G. Teveras, M. Welch: *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7828 (1988).
6. J. Ott, A. Lévai: *Arch. Pharm.(Weinheim)*, **323**, 601 (1990).
7. A. Lévai, J. Ott, G. Snatzke: *Monatsh. Chem.*, **123**, 919 (1992).

8. S. Knezovic, V. Sunjic, A. Lévai: *Tetrahedron:Asymmetry*, **4**, 313 (1993).
9. A. Lévai, J. Ott, G. Snatzke: *Croat. Chem. Acta*, **65**, 865 (1992).
10. A. Lévai, J. Ott, G. Snatzke: *Monatsh. Chem.*, **124**, 65 (1993).
11. V.A. Chuiguk, L.S. Bordulya: *Ukr. Khim. Zh.*, **35**, 1178 (1969).
12. H. Barstch, O. Schwarz, H. Völlenkle: *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 673 (1983).
13. H. Bartsch, T. Erker: *Heterocycles*, **27**, 1461 (1988).
14. D. Huckle, I.M. Lockhart, M. Wright: *J. Chem. Soc.*, **1965**, 1137.
15. G.S. Sidhu, G. Thyagarajan, U.T. Bhalerao: *J. Chem. Soc. C*, **1966**, 969.
16. I.M. Lockhart: *Chem. Ind. (London)*, **1968**, 1844.
17. D. Misiti, V. Rimatori: *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 947.
18. A. Lévai, R. Bognár: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **97**, 77 (1978).
19. D. Misiti, V. Rimatori: *Gazz. Chim. Ital.*, **101**, 167 (1971).
20. D. Evans, I.M. Lockhart: *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4806.
21. A. Lévai, T. Tímár, L. Frank, S. Hosztafi: *Heterocycles*, **34**, 1523 (1992).
22. P.A.S. Smith, E.P. Antoniadis: *Tetrahedron*, **9**, 210 (1960).
23. U.T. Bhalerao, G. Thyagarajan: *Indian J. Chem.*, **7**, 429 (1969).
24. A. Lévai, G. Tóth, J. Halász, T. Tímár, L. Frank, S. Hosztafi: *Heterocycles*, **38**, 305 (1994).
25. G. Fodor, S. Nagubandi: *Tetrahedron*, **36**, 1279 (1980).
26. G. Tóth, J. Halász, A. Lévai, B. Rezessy: *Monatsh. Chem.*, **128**, 625 (1997).

4. 1,5-Benzotiazepinek szintézise és kémiai átalakításai

A benzotiazepin izomerek¹ közül eddig az 1,5-benzotiazepinek kutatása kapta a legnagyobb figyelmet.¹⁻³ Ennek egyik oka, hogy számos képviselőjük igen egyszerűen előállítható.³ Az irántuk megnyilvánuló érdeklődés egy másik oka lehet, hogy 1,5-benzotiazepin hatóanyagot (diltiazem) tartalmazó gyógyszer már forgalomba került. Gyógyszerkutatói szempontból különösen értékesek az optikailag aktív 1,5-benzotiazepin-származékok, hiszen közöttük találhatók a legjelentősebb biológiai hatásokkal rendelkező vegyületek.²

4.1. Optikailag aktív 1,5-benzotiazepinek szintézise és kiroptikai sajátosságai

Érdekes módon, optikailag aktív benzotiazepineket eddig csak az 1,5-izomerek körében szintetizáltak. Első képviselőjüket, a 2-(karboxi-metil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-ont *Mills* és *Whitworth* már 1927-ben előállította a racém vegyület (-)-brucinnal történő rezolválásával⁴ és mintegy négy évtizeden át ez volt az egyetlen példa optikailag aktív benzotiazepin előállítására. A következő optikailag aktív 1,5-benzotiazepint a racém 2,3-dihidro-5-[2-(dimetilamino-etil)]-2-fenil-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-on (thiazesim) (+)-borkősavval végrehajtott rezolválásával nyerték 1968-ban.⁵ A (-)-*cis*-2,3-dihidro-3-[(4-metil-piperazinil)-metil]-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-ont szintén (+)-borkősavval történő rezolválással állították elő.⁶⁻⁹ Mindhárom esetben a sóképzésre alkalmas funkciós csoport reaktivitását használták ki a megfelelően szubsztituált 1,5-benzotiazepin rezolválásánál. Egy másik lehetőségként kínálkozott optikailag aktív építőelem(ek) alkalmazásával kialakítani az optikailag aktív 1,5-benzotiazepinvázat. Erre jó példa a 3-amino-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-onok természetes aminosavak felhasználásával történő szintézise.¹⁰⁻¹²

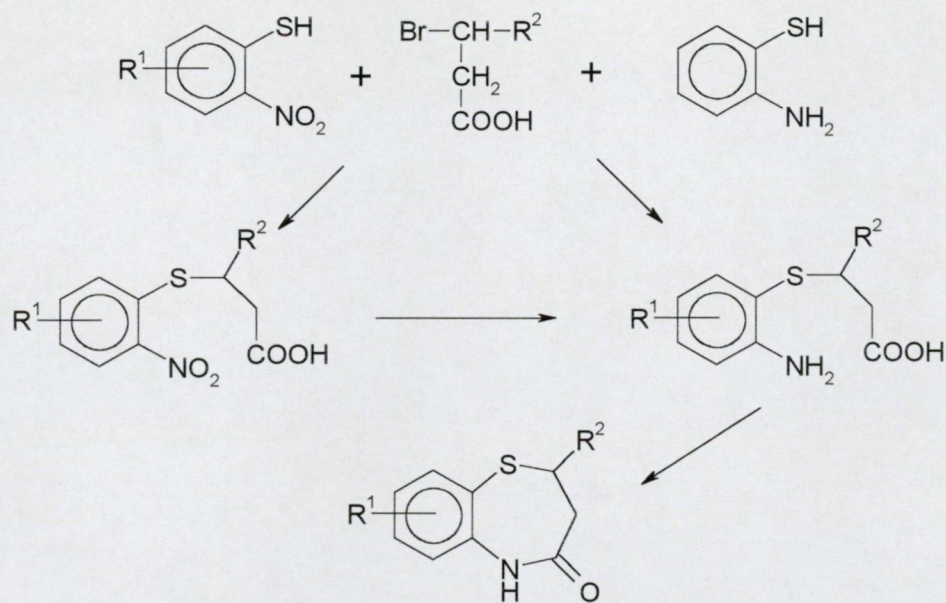
Egy viszonylag általánosan alkalmazható szintézismódnak tekinthető az az eljárás, amikor alkalmas intermedier rezolválásával nyerik a kialakítandó 1,5-benzotiazepin optikailag aktív építőelemét. Az első ilyen példa a 2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-on optikailag aktív izomerjeinek szintézise.¹³⁻¹⁵ Ez esetben racém amino- vagy nitro-karbonsavat rezolváltak optikailag aktív aminokkal a karboxilcsoporttal történő sóképzés révén. Az így nyert optikailag tiszta intermedierekből már a racemizálódás

veszélye nélkül lehetett kialakítani a tervezett, optikailag aktív 1,5-benzotiazepineket, ha a rezolválást követő kémiai átalakítások nem érintették a kiralitáscentrumokat.

Munkánk során rezolválásra alkalmas funkciós csoportot nem tartalmazó, optikailag aktív 2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-onok előállítására kívántunk racionális szintézis-módszert kidolgozni. E célkitűzésünk jelentőségét fokozta, hogy vizsgálatainkat megelőzően ilyen típusú optikailag aktív 1,5-benzotiazepinek előállítására nem találtunk hivatkozást az irodalomban.

E területre eső kutatómunkánkat is a Ruhr Egyetemmel fenntartott együttműködésünk keretében végeztük és így lehetőség volt az előállított 1,5-benzotiazepinek cirkuláris dikroizmus (CD) vizsgálatára is.

Szintézisünk első lépéseként 3-bróm-propionsav-származékokat reagáltattunk 2-amino-tiofenollal vagy 2-nitro-tiofenollal és így a megfelelő amino- illetve nitro-karbonsavakhoz jutottunk (35. ábra). A nitro-karbonsavakat amino-karbonsavakká redukáltuk, majd forró xilolos oldatban megvalósított gyűrűzárással 2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-onokká alakítottuk át (35. ábra).¹⁶



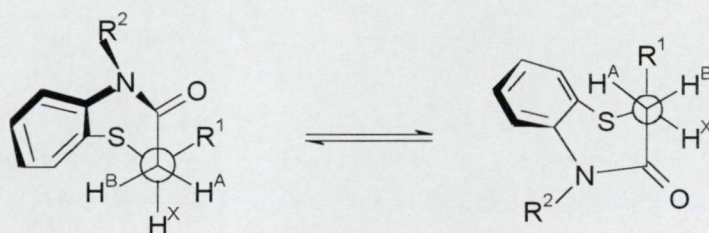
R¹: H, Me; R²: Me, Ph, 1-naftil, 2-naftil

35. ábra

Az előállított karbonsavak és 1,5-benzotiazepinek szerkezetét IR-, ^1H -NMR és tömegspektroszkópiai mérésekkel igazoltuk. A szerkezetigazoláshoz és a térkémi sajátságok tisztázásához számos, új modellvegyületet szintetizáltunk.¹⁷

A 2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-onok térkémi viszonyainak jobb megismerése érdekében, NMR-spektroszkópiai mérésekkel elvégeztük e vegyületek konformációs analízisét is.¹⁸ E munkánkhoz az általunk szintetizált racém és optikailag aktív vegyületeket egyaránt felhasználtuk.

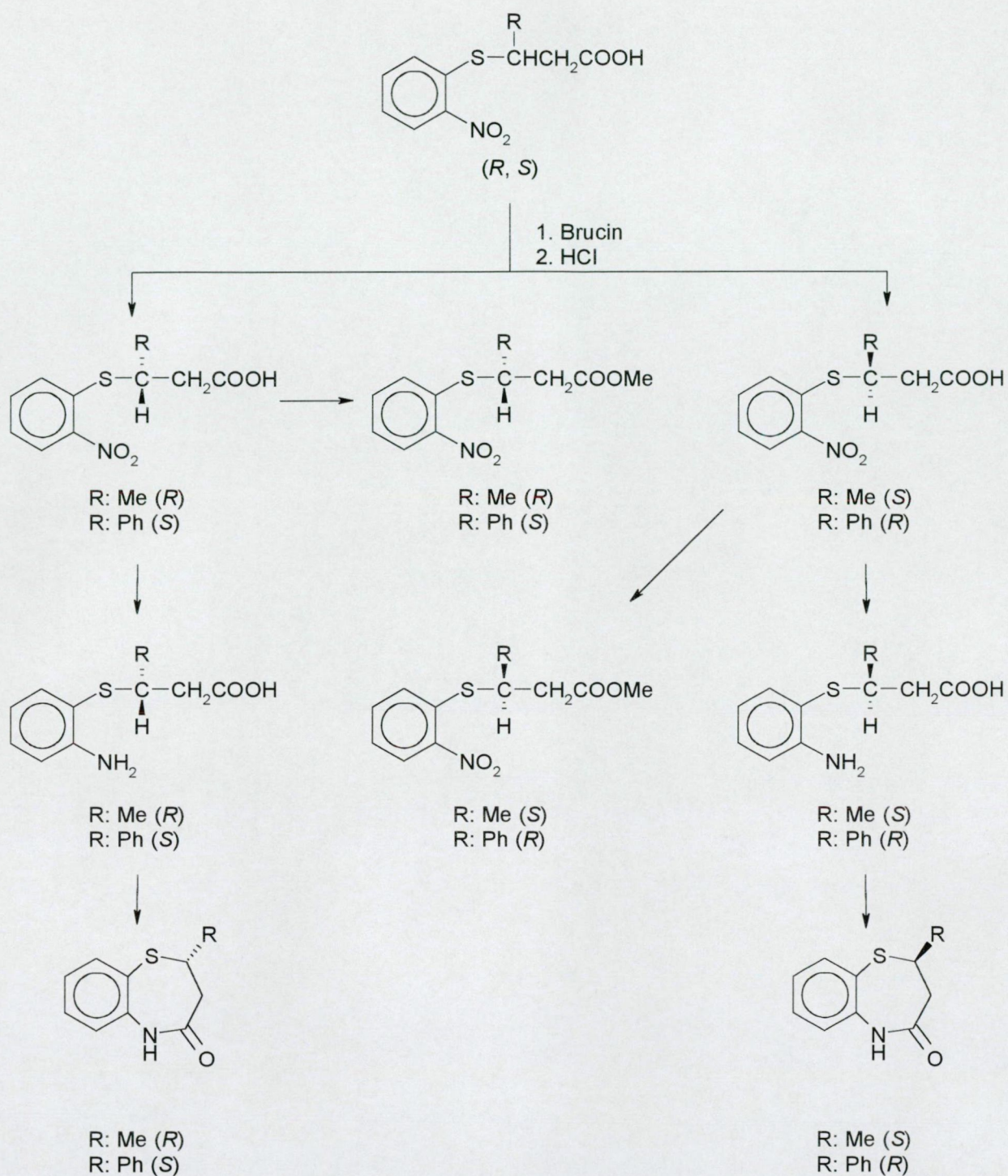
A vizsgált 1,5-benzotiazepinek két kádkonformer formájában léteznek (36. ábra), amelyek oldatban egyensúlyban vannak egymással. A mért csatolási állandók alapján, az egyensúlyi elegyben – az R^1 és R^2 szubsztituensektől függetlenül – az a konformer dominál, amelyikben a C-2 szénatomon levő szubsztituens *kváziaxiális*-állású (36. ábra).



R^1 : Me, Ph; R^2 : H, Me

36. ábra

Az 1,5-benzotiazepinek szintézisének karbonsav intermedierei, a 3-(2-nitro-fenilmerkpto)-propionsavak, illetve a 3-(2-amino-fenilmerkpto)-propionsavak, alkalmas származékoknak bizonyultak a tervezett rezolválási kísérletekhez. Előkísérleteink alapján, rezolválásra alkalmas intermedierként minden esetben a megfelelő nitro-karbonsavakat választottuk. A nitro-karbonsavakat (-)-brucinnal, rendszerint etanolos oldatból történő ismételt átkristályosítással rezolváltuk. A diasztereomer sókból acetonos oldatban, sósavval szabadítottuk fel az optikailag aktív nitro-karbonsavakat. A nitro-karbonsavakat ecetsavas oldatban, cinkporral redukáltuk a megfelelő amino-karbonsavakká, majd ezt követően forró xilolos oldatban végzett gyűrűzárással jutottunk a 2-es helyzetben kiralitás centrumot tartalmazó 2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-onokhoz (37. ábra).¹⁹



37. ábra

Az így nyert vegyületek optikai tisztaságát királis NMR shift-reagens felhasználásával ellenőriztük. Tapasztalataink alapján erre a célra az optikailag aktív nitro-karbonsavak metil-észterei bizonyultak a legalkalmasabbnak, amelyeket absz. metanolos oldatban, tömény kénsav jelenlétében végrehajtott észteressítéssel nyertünk. Talán nem érdektelen megemlíteni, hogy az egyéb optikailag aktív vegyületeink – beleértve az előállított optikailag aktív 1,5-benzotiazepineket is – elbontották az optikailag aktív NMR shift-reagenst. Tekintettel arra,

hogy sem a nitrocsoport aminocsoporttá történő redukálása, sem az 1,5-benzotiazepinné történő gyűrűzárás nem érinti a kiralitáscentrumot, nem kellett számolnunk racemizációval, azaz nem változott meg a rezolválással elért optikai tisztaság.

Az optikailag aktív nitro-karbonsavakból a cirkuláris dikroizmus vizsgálatokhoz előnyösen alkalmazható, nem benzotiazepin típusú, optikailag aktív rokonvegyületeket is előállítottunk.¹⁹ A nitro-karbonsavak metil-észtereit amino-karbonsav-észterekké redukáltuk, majd az aminocsoportot acetileztük. A kiroptikai sajátságok egyszerűbb értelmezhetősége érdekében, elvégeztük az amino-karbonsav-metil-észterek dezaminálását is és így 3-(fenilmerkaptó)-vajsav-észtereket nyertünk.¹⁹

Az előállított optikailag aktív vegyületek abszolút konfigurációjának meghatározásához a cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópia önmagában nem bizonyult elégségesnek, mert sem az intermedierek, sem az optikailag aktív 1,5-benzotiazepinek körében nem találtunk az irodalomban olyan referencia vegyületet, vagy olyan tapasztalati szabályt, amelyet felhasználva a konfiguráció hozzárendelését egyértelműen elvégezhetjük volna. A (+)-3-(2-nitro-fenilmerkaptó)-vajsavból, illetve a (+)-3-fenil-3-(2-nitro-fenilmerkaptó)-propionsavból ezért *R*-etil-fenil-aminnal savamidokat készítettünk. E savamidok röntgendiffrakciós analízise igazolta az adott karbonsavak kiralitáscentrumának abszolút konfigurációját.¹⁹ Kémiai korreláció révén, e vegyületek a továbbiakban alkalmas modellek voltak az előállított optikailag aktív 1,5-benzotiazepinek és rokonvegyületeik abszolút konfigurációjának cirkuláris dikroizmus (CD) mérésekkel történő meghatározásához.

Az optikailag aktív 1,5-benzotiazepinek szintézise és kiroptikai sajátságaik tanulmányozása területén elkezdett munkáinkat megelőzőn nem végeztek kiroptikai spektroszkópiai méréseket optikailag aktív benzotiazepinek körében. Azóta is csak a 3(*S*)-acetoxi-2,3-dihidro-5-(2-dimetilamino-etil)-2(*S*)-(4-metoxi-fenil)-1,5-benzotiazepin-4(*5H*)-on és egyik benzotiazepin típusú intermediere cirkuláris dikroizmus vizsgálatáról számoltak be.^{14,20} Ez a tény és az analóg szerkezetű benzodiazepinek kiroptikai sajátságainak alapos ismerete²¹⁻²³ indokolta és célszerűvé tette az általunk előállított optikailag aktív 1,5-benzotiazepinek és rokon vegyületeik kiroptikai sajátságainak részletesebb vizsgálatát.^{24,25}

A vizsgált vegyületek közül a legegyszerűbb kromofor rendszerrel a 3-fenilmerkaptó-vajsav-észterek rendelkeznek. Ezek CD-spektrumaiban 264 és 215 nm körül mérhető Cotton-effektusok előjele az *S*-enantiomerek esetében pozitív, míg az *R*-enantiomereknél negatív. Amint az más vegyületek esetében is jól ismert, az aromás gyűrűbe nitro- vagy aminocsoport bevitele jelentős mértékben megváltoztatja a kromofor rendszert és ennek következtében a kiroptikai sajátságokat is. Az általunk vizsgált karbonsavak esetében is ez történt. A nyílt

láncú vegyületek CD-adatainak összehasonlítása azt mutatta, hogy a 3-fenilmerkaptó-vajsav molekulába bevitt nitro- vagy aminocsoport – jóllehet jelentős változásokat okoz a kiroptikai sajátságokban – nem változtatta meg az α -sáv előjelét, ami egyértelműen arra utalt, hogy a kiralitáscentrum abszolút konfigurációja nem változott meg a kémiai átalakítások során. A cirkuláris dikroizmus méréseket tehát, a már említett röntgendiffrakciós adatokkal²⁴ kiegészítve, jól hasznosíthattuk az abszolút konfiguráció meghatározására.

Az amino-karbonsavak megfelelő 2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-onokká történő gyűrűzárása jelentős változásokat eredményezett a CD-spektrumokban. A kiroptikai sajátságokban bekövetkezett változások a konformációs viszonyok megváltozásával függhetnek össze, mivel a kiralitáscentrum abszolút konfigurációja nem változott meg az alkalmazott reakciókörülmények között.

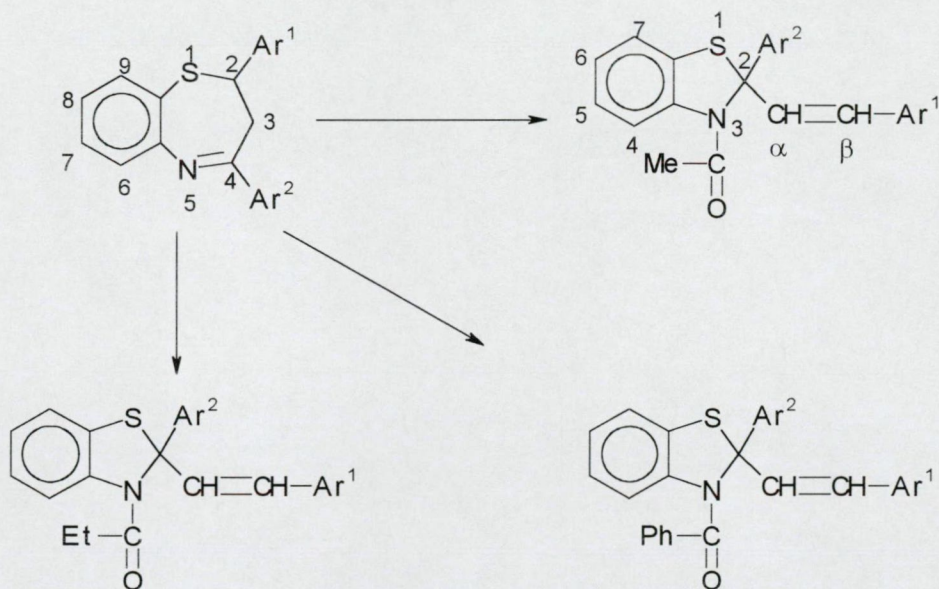
A 2,3-dihidro-2(*R*)-metil-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-on CD-spektrumában két intenzív pozitív CD-maximum mérhető 255 és 242 nm értéknél. Az *S*-enantiomerje pedig enantiomorf CD-spektrumot ad két intenzív CD-maximummal az említett hullámhossz értékeknél. A C-7 vagy C-8 atomra bevitt metilcsoport gyakorlatilag nem okoz változást az aromás gyűrűben szubsztituálatlan vegyület CD-spektrumához viszonyítva.²⁵

A 2,3-dihidro-2(*R*)-fenil-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-on CD-spektrumában négy intenzív negatív Cotton-effektus található 275, 243, 224 és 206 nm hullámhossz értékeknél. Míg az *S*-enantiomer ez esetben is enantiomorf CD-spektrumot ad négy intenzív pozitív Cotton-effektussal. A C-7 vagy C-8 szénatomra bevitt metilcsoport e vegyület esetében sem idézett elő változást a kiroptikai sajátságokban. A vizsgált 2-metil-, illetve 2-fenil-1,5-benzotiazepinek kiroptikai sajátságai között észlelt jelentős eltérés a C-2 szénatomra bevitt kromofor csoport hatására vezethető vissza.

Az erősen összetett és sok elektronátmenettel rendelkező kromofor rendszer – jelenlegi ismereteink birtokában – az optikailag aktív 2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-onok és rokonvegyületeik kiroptikai sajátságainak csak egy egyszerűsített tárgyalását teszi lehetővé. A mért Cotton-effektusok nem rendelhetők hozzá adott elektronátmentekhez mint számos, például karbonil vagy aromás kromofort tartalmazó egyszerű vegyület esetében.

4.2. 2,4-Diaril-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepinek átalakítása 3-acil-2,3-dihidro-benzthiazolokká

Az 1,5-benzotiazepinek egy jól ismert csoportja a 2-amino-tiofenol és α,β -telítetlen ketonok reakciójával igen egyszerűen előállítható 2,4-diaril-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepinek.^{1,26-29} E vegyületek különféle kémiai átalakításait is leírták az irodalomban.³ Mi ilyen típusú hidroxi-benzotiazepineket akartunk acetoxi-származékokká alakítani ecetsavanhidrid és piridin elegyében végzett acetilezéssel. Meglepő módon, a keletkezett termékben mindig eggyel több acetylcsoporthot találtunk mint amennyit a kiindulási anyagban található hidroxi-csoportok száma alapján vártunk. A hidroxi-csoportot nem tartalmazó 2,4-diaril-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepinek ecetsavanhidrid és piridin elegyével végzett acetilezésével nyert vegyületek részletes ^1H - és ^{13}C -NMR-spektroszkópiai vizsgálata azt mutatta, hogy a benzotiazepinek az acetilezési reakciókörülmények között egy gyűrűszűkülési reakció révén átalakultak 3-acetil-2,3-dihidro-benzthiazolokká (38. ábra).³⁰



38. ábra

Az 1,5-benzotiazepinek körében korábban nem észlelték ilyen átalakulást. E gyűrűszűkülési reakció általánosíthatóságának felderítése érdekében, acilezési reakciókat végeztünk az ecetsavanhidrid helyett propionsavanhidrid, illetve benzoésavanhidrid felhasználásával is. A piridinnél erősebb bázisokat, és pedig 4-dimetilamino-piridint, valamint trietil-amint is alkalmaztunk savmegkötőként. Kísérleti eredményeink azt igazolják, hogy a 2,4-diaril-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepinek acilezési körülmények között átalakíthatók 3-acil-

2,3-dihidro-benzotiazolokká. Ezzel e benzotiazepinek egy új átalakítási lehetőségét ismertük fel. A benzotiazolinok vonatkozásában pedig azt mondhatjuk, hogy a 3-acil-2,3-dihidro-benzotiazolok előállítására sikerült bevezetnünk egy egyszerűen hozzáférhető intermedierek kémiai átalakításán alapuló, racionális eljárást. 3-Acil-2,3-dihidro-benzotiazolokat korábban 2,3-dihidro-benzotiazolok savkloriddal vagy savanhidriddel végrehajtott acilezésével állítottak elő.³²⁻³⁶ Az általunk szintetizált 3-acil-2-aril-2,3-dihidro-2-sztiril-benzotiazolokat korábban nem írtak le az irodalomban.

Irodalom

(4. Fejezet)

1. A. Lévai: *Trends Heterocycl. Chem.*, **4**, 51 (1997).
2. A. Lévai: *Pharmazie*, **54**, 719 (1999).
3. A. Lévai: *J. Heterocycl. Chem.*, megjelenés alatt.
4. W.H. Mills, J.B. Whitworth: *J. Chem. Soc.*, **1927**, 2738.
5. J. Krapcho, C.F. Turk, J.J. Piala: *J. Med. Chem.*, **11**, 361 (1968).
6. S. Ohno, K. Izumi, K. Mizukoshi, K. Kato, M. Hori: *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1780 (1983).
7. H. Yamamoto, H. Asai: *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 3844 (1986).
8. T. Asano, T. Okumura, K. Hirano, T. Adachi, M. Sugiura: *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4238 (1986).
9. S. Ohno, K. Mizukoshi, K. Izumi, K. Kato, M. Hori: *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 551 (1988).
10. J. Slade, J.L. Stanton, D. Ben-David, G.C. Mazzenga: *J. Med. Chem.*, **28**, 1517 (1985).
11. K. Itoh, M. Kori, Y. Inada, K. Nishikawa, K. Kawamatsu, H. Sugihara: *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1128, 2078, 3747 (1986).
12. M. Kori, K. Itoh, H. Sugihara: *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2319 (1987).
13. H. Inoue, S. Takeo, M. Kawazu, H. Kugita: *Yakugaku Zasshi*, **93**, 729 (1973).
14. B. Kojic-Prodic, Z. Ruzic-Toros, V. Sunjic, E. Decorte, F. Moimas: *Helv. Chim. Acta*, **67**, 916 (1984).
15. M. Senuma, M. Shibazaki, S. Nishimoto, K. Shibata, K. Okamura, T. Date: *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 3204 (1989).
16. A. Lévai, G. Puzicha: *Synth. Commun.*, **15**, 623 (1985).
17. A. Lévai: *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **325**, 721 (1992).

18. H. Duddeck, M. Kaiser, A. Lévai: *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 869.
19. G. Puzicha, A. Lévai, L. Szilágyi: *Monatsh. Chem.*, **119**, 933 (1988).
20. J. Gawronski, W. Babs, G. Gryniewicz: *Polish J. Chem.*, **65**, 1095 (1991).
21. T. Alebic-Kolbah, F. Kajfez, S. Rendic, V. Sunjic, A. Konowal, G. Snatzke: *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 2457 (1979).
22. A. Konowal, G. Snatzke, T. Alebic-Kolbah, F. Kajfez, S. Rendic, V. Sunjic: *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 3109 (1979).
23. G. Snatzke, A. Konowal, A. Sabljic, N. Blazevic, V. Sunjic: *Croat. Chem. Acta*, **55**, 435 (1982).
24. M. Ciechanowicz-Rutkowska, J. Grochowski, A. Lévai, G. Puzicha, P. Serda, G. Snatzke: *Monatsh. Chem.*, **120**, 981 (1989).
25. G. Puzicha, A. Lévai, G. Snatzke: *Monatsh. Chem.*, **121**, 293 (1990).
26. W.D. Stephens, L. Field: *J. Org. Chem.*, **24**, 1576 (1959).
27. K. Hideg, O. H. Hankovszky: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **56**, 405 (1968).
28. A. Lévai, R. Bognár: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **88**, 293 (1976).
29. A. Lévai, R. Bognár: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **92**, 415 (1977).
30. G. Tóth, A. Lévai, B. Balázs, A. Simon: *Liebigs Ann./Recuil.*, **1997**, 995.
31. A. Lévai: *Monatsh. Chem.*, **129**, 909 (1998).
32. R. Bognár, Z. Kolodinska, L. Somogyi, Z. Györgydeák, L. Szilágyi, É.N. Nemes: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **62**, 65 (1969).
33. M. Hori, T. Kataoka, H. Shimizu, Y. Imai: *Heterocycles*, **10**, 17 (1978).
34. M. Hori, T. Kataoka, H. Shimizu, Y. Imai: *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1973 (1979).
35. M. Hori, T. Kataoka, H. Shimizu, Y. Imai: *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1982 (1979).
36. G. Trapani, A. Reho, A. Latrofa, G. Liso: *Synthesis*, **1988**, 84.